ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS.

THÈSE

PRÉSENTÉE AU

CONCOURS D'AGRÉGATION

DU 20 AVRIL 1899

(SECTION DE PHYSIQUE, DE CHIMIE ET DE TOXICOLOGIE).

EXPOSÉ DES PROGRÈS ACCOMPLIS RÉCEMMENT

DANS LA CONNAISSANCE DE LA

CONSTITUTION DES ALCALOÏDES VÉGÉTAUX,

PAR H. CAUSSE,

Docteur ès Sciences, Pharmacien supérieur, chargé d'Agrégation et Chef des travaux
à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon.



PARIS,

GAUTHIER-VILLARS, IMPRIMEUR-LIBRAIRE

DU BUREAU DES LONGITUDES, DE L'ÉCOLE POLYTECHNIQUE,

Quai des Grands-Augustins, 55.

1899



ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS.

THÈSE

PRÉSENTÉE AU

CONCOURS D'AGRÉGATION

DU 20 AVRIL 1899

(SECTION DE PHYSIQUE, DE CHIMIE ET DE TOXICOLOGIE).

EXPOSÉ DES PROGRÈS ACCOMPLIS RÉCEMMENT

DANS LA CONNAISSANCE DE LA

CONSTITUTION DES ALCALOÏDES VÉGÉTAUX,

PAR H. CAUSSE,

Docteur ès Sciences, Pharmacien supérieur, chargé d'Agrégation et Chef des travaux
à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon.



PARIS,

GAUTHIER-VILLARS, IMPRIMEUR-LIBRAIRE

DU BUREAU DES LONGITUDES, DE L'ÉCOLE POLYTECHNIQUE,

Quai des Grands-Augustins, 55.

1899

JUGES DU CONCOURS.

MM. Riche, *Président*.
Jungfleisch.
Le Roux.
Bouchardat.
Moissan.
Villiers-Moriamé.
Massol.

JUGES SUPPLÉANTS.

MM. Prunier.
Leidié.
Gautier.
Ouvrard.

SECRÉTAIRE.

M.

CANDIDATS.

MM. Bélugou.
Causse.
Cauro.
Charon.
Cousin.
Delépine.
Fonzes-Diacon.
Guerbet.
Imbert.
Lebeau.
Lefèvre.
Moureu.
Mourlot.
Tassilly.

EXPOSÉ DES PROGRÈS ACCOMPLIS RÉCEMMENT

DANS LA CONNAISSANCE DE LA

CONSTITUTION DES ALCALOÏDES VÉGÉTAUX.

INTRODUCTION.

Les travaux ayant pour objet la constitution des alcaloïdes végétaux sont nombreux; cependant, à l'heure actuelle, la synthèse n'a pas confirmé les déductions expérimentales, au moins en ce qui concerne les alcaloïdes oxygénés. Presque toutes les recherches reposent sur l'application de la méthode d'Hoffmann, ou l'étude des produits d'oxydation obtenus avec l'acide chromique, azotique, le permanganate de potassium, et les conclusions se ressemblent; le noyau alcaloïdique serait un hydrodérivé. Il y a quelques années, se basant surtout sur l'action de la chaleur, soit seule, soit avec le concours de la poudre de zinc, on avait posé en principe que la presque totalité des alcaloïdes avait pour noyau fondamental une pyridine hydrogénée. En ce moment, pour faire place aux récentes découvertes, on admet un noyau composé renfermant les éléments de la pyridine et d'un hydrodérivé aromatique : c'est le cas de la tropine, de la cocaïne, de la granatoline, de l'hydrastine, de la quinine, etc. Mais s'ensuit-il que réellement tous ces alcaloïdes ont un noyau, sinon identique, du moins similaire, et tous ces rapprochements ne seraient-ils que le résultat d'une illusion, due précisément à l'application de méthodes identiques? On serait porté à le croire, étant donné qu'en dépit de tant de travaux, qui ont poussé aux dernières limites la décomposition

des alcaloïdes, on n'a pu les reproduire synthétiquement. Il semble nécessaire de trouver d'autres méthodes plus en harmonie avec la constitution des alcaloïdes; elles donneront des composés nouveaux qui, probablement, seront éloignés des précédents, mais plus près de la réalité.

En attendant, revient à l'esprit du chercheur l'inévitable question : pourquoi un assemblage de quatre corps simples jouit-il de telles ou telles propriétés thérapeutiques? C'est de ce côté que paraît se tourner l'application des résultats acquis; on a prouvé, par exemple, que les propriétés mydriatiques de l'atropine étaient dues à la nature de l'acide combiné à la tropine, et que les propriétés anesthésiques de la cocaïne relevaient de la présence des groupes $O.CH^3$ et $O.C^7H^5$. On a préparé sur ces données des corps qui, dans certains cas, rendent de grands services.

Dans le présent travail, nous nous sommes occupé particulièrement des alcaloïdes oxygénés. Les recherches sur les bases pyridiques, pipéridiques ou leurs dérivés, sont aujourd'hui classiques, et la synthèse a levé tout doute sur leur constitution; encore dans la classe des bases oxygénées, nous avons dû nous limiter, sous peine de dépasser les cadres d'une thèse d'agrégation; nous nous sommes surtout attaché aux alcaloïdes qui ont un intérêt thérapeutique et à la description des travaux publiés depuis une dizaine d'années. L'ordre suivi est l'étude par familles botaniques, en tenant compte des analogies que présentent entre eux certains alcaloïdes, tels les alcaloïdes des solanées, des érythroxylées, des myrtacées; ceux de la famille des papavéracées et de l'*Hydrastis canadensis;* enfin, nous avons compris dans la classe des alcaloïdes les dérivés uriques, autrefois séparés et formant une catégorie spéciale, à cause probablement de leur grande teneur en azote et de leurs propriétés basiques très faibles. Les travaux récents, publiés par M. Fischer, en font un faisceau complet, tant au point de vue descriptif que synthétique.

ALCALOÏDES DES SOLANÉES.

Les alcaloïdes retirés des plantes suivantes : belladone, jusquiame, stramoine, duboisia, scopolias, appartenant à la famille des solanées, sont caractérisés par des propriétés mydriatiques à peu près identiques et un pouvoir toxique très développé; leur composition est exprimée par des formules très voisines; la plupart sont isomères entre eux et, de plus, transformables les uns dans les autres; ce sont : l'atropine, l'hyoscyamine, la pseudohyoscyamine, comprises dans la formule

$$C^{17}H^{23}AzO^{3};$$

l'atropamine et la belladonine, ayant pour composition

$$C^{17}H^{21}AzO^{2};$$

enfin la scopolamine, l'atroeine et l'hyoscine, dont la formule diffère de la précédente par deux atomes d'oxygène en plus, soit

$$C^{17}H^{21}AzO^{4}.$$

De tous ces alcaloïdes, le plus important, celui qui a donné lieu aux recherches les plus étendues, est incontestablement l'atropine; nous décrirons donc d'abord les travaux relatifs à sa constitution, puis nous établirons les liens qui relient cet alcaloïde à ses congénères, la cocaïne et la pseudopelletiérine ou granatoïne de Ciamician et Silber.

L'atropine a pour formule $C^{17}H^{23}AzO^{3}$; elle a été découverte en 1831 presque simultanément par Mein, Geiger et Hesse. Nos connaissances très étendues sur cet alcaloïde sont dues principalement aux travaux de Ladenburg, de Merling, et récemment de Willstäter.

L'atropine, saponifiée par l'eau de baryte ou l'acide chlorhydrique, se dédouble en tropine et un composé ternaire, l'acide

tropique, acide à fonction mixte renfermant dans sa molécule une fonction alcoolique primaire et un carboxyle

$$C^6H^5 - CH\begin{matrix}\diagup CH^2OH \\ \diagdown CO^2H\end{matrix}.$$

Ladenburg et Rugheimer en ont réalisé la synthèse totale en 1880 (*Bericht*, t. XIII). Bien que cet acide contienne un carbone asymétrique, on ne s'était tout d'abord pas occupé de son action sur la lumière polarisée, d'autant que celui du dédoublement de l'atropine est inactif; mais la saponification de l'hyoscyamine ayant donné un acide lévogyre, Ladenburg et Himolt (*Bericht*, t. XXII) se sont proposés d'obtenir un acide actif. Celui de synthèse est, comme beaucoup de produits artificiels, inactif par racémisation; la cristallisation du sel de quinine le dédouble en acide tropique droit fusible à 127°-128° et en acide gauche fusible à 123°.

Tropine $C^8H^{15}AzO$. — La tropine est, nous l'avons déjà dit, le produit azoté de dédoublement de l'alcaloïde naturel; elle cristallise dans l'éther en cristaux tabulaires, fusibles à 63°, distillant sans altération à 233°. L'azote que contient la tropine est tertiaire; en effet, outre qu'elle donne par distillation avec la chaux sodée de la méthylamine et quelques autres produits, soumise à la réaction d'Hoffmann, elle se dédouble nettement, après deux iodométhylations successives, en triméthylamine et tropilidène, carbure sur lequel nous reviendrons plus loin; le fait que l'on obtient, après introduction de deux méthyles, de la triméthylamine, prouve d'une part la nature tertiaire de la tropine, et d'autre part que l'azote est lié à un méthyle (Ladenburg). Si nous ajoutons que l'oxydation chromique laisse une base secondaire de la tropigénine, nous pouvons donc déjà donner à la tropine la formule suivante :

$$C^7H^{12}O = Az - CH^3.$$

L'atome d'oxygène qui figure dans la molécule tropinique est sous forme d'hydroxyle, et, de plus, alcoolique secondaire.

Ceci est prouvé par la synthèse partielle de l'atropine, réalisée par Ladenburg en évaporant un mélange moléculaire de tropine et d'acide tropique en présence de faibles quantités d'un acide minéral, l'acide sulfurique; par l'existence des tropéines, qui résultent de l'éthérification de ladite fonction par les acides organiques, en particulier les acides benzoïque, salicylique, acétique, etc.; par la propriété qu'elle possède de perdre une molécule d'eau pour former un anhydride, la tropidine $C^8H^{13}Az$, lorsqu'on la chauffe à 150°-180° avec HCl, ou à 220° avec SO^4H^2; par ce fait qu'elle fournit avec l'acide iodhydrique un composé $C^8H^{15}AzI^2$, que l'on considère comme l'iodhydrate d'un éther iodhydrique $C^8H^{14}IAz.HI$ (Ladenburg). L'existence de la nature secondaire de la fonction alcoolique est encore démontrée de la manière suivante : en oxydant avec ménagement, comme on le dira plus loin, la tropine, soit avec le permanganate alcalin ou l'acide chromique (Merling, Willstäter), on obtient une véritable cétone, la tropinone; celle-ci s'unit à la phénylhydrazine, à l'hydroxylamine, pour donner une hydrazone ou une oxime cristallisée, à l'acide cyanhydrique pour former une cyanhydrine, transformable par saponification en dérivé cocaïnique; elle fixe deux atomes d'hydrogène pour donner, non la tropine, mais un isomère stéréochimique, la ψ-tropine (Willstäter); cependant, elle offre une particularité : oxydée, la tropinone donne l'acide tropinique (Willstäter), acide nettement bibasique; nous verrons que cette circonstance est due très probablement à l'existence d'un groupe CH^2-CO, ainsi qu'il arrive avec les cétones qui le renferment.

ψ-tropine $C^8H^{15}AzO$. — Cet isomère de la tropine, obtenu d'abord par Liebermann dans le dédoublement d'un alcaloïde de la coca, puis par Willstäter, se forme : 1° par l'action du sodium en solution amylique sur l'atropine; 2° par hydrogénation de la tropinone. Dans le premier cas, on dissout 10gr de sodium dans 100gr d'alcool amylique, on porte à l'ébullition et

l'on verse une solution de 5^{gr} de tropine dans 5^{gr} d'alcool amylique; après deux heures et demie d'ébullition, on ajoute 40^{gr} d'eau et on laisse refroidir, on épuise par l'éther, et celui-ci, agité avec de l'acide chlorhydrique étendu, cède la base.

Dans le second cas, la tropinone est dissoute dans l'acide chlorhydrique étendu, et l'on ajoute peu à peu de l'amalgame de sodium; lorsqu'une prise d'essai ne donne plus de précipité avec la phénylhydrazine, on arrête l'opération, on neutralise, on extrait la base à l'éther, on la transforme ensuite en chlorhydrate, d'où on la régénère.

La ψ-tropine fond à 108°, elle est inactive sur la lumière polarisée, elle donne avec les acides des sels cristallisés et contient une fonction alcoolique, étant susceptible de fournir des éthers; le plus important est le dérivé benzoylé, obtenu par l'action du chlorure de benzoyle sur le bromhydrate; il est identique avec la tropacocaïne naturelle. Oxydée, elle conduit à la tropinone, c'est-à-dire qu'elle régénère le composé cétonique primitif de l'un des modes de préparation cités : d'ailleurs, la ψ-tropine, provenant de la modification de la tropine par le sodium, placée dans les mêmes conditions, donne également de la tropinone semblable à la précédente.

Liebermann avait expliqué cette isomérie en supposant que la fonction alcoolique était attachée à deux carbones différents dans ces deux isomères; mais le fait, observé par Willstäter, que tous les deux donnent la même tropinone, exclut cette hypothèse et conduit à penser qu'il s'agit d'une isomérie *cis-trans*, due aux positions réciproques du méthyle attaché à l'azote, et de la fonction alcoolique.

Tropinone $C^8H^{13}AzO$. — La découverte de ce composé a eu pour résultat de modifier la formule de la tropine admise par Ladenburg, formule dans laquelle figure une fonction alcoolique primaire, tandis que Merling l'envisage comme de nature secondaire; cette dernière opinion a été confirmée par Willstäter, en oxydant avec ménagement la tropine.

On dissout 25^{gr} de tropine dans 500^{gr} d'acide acétique, on chauffe à 60°-70° et l'on fait arriver goutte à goutte une solution de 12^{gr} d'acide chromique dans 12^{gr} d'eau et 50^{gr} d'acide acétique.

Lorsque l'acide chromique est réduit, on alcalinise par la soude et l'on entraîne avec la vapeur d'eau, ou bien l'on extrait à l'éther. La base obtenue est transformée en picrate, régénérée et purifiée par cristallisation dans l'éther.

La tropinone fond à 41°-42°, bout à 224°-225°; c'est une base forte susceptible de déplacer l'ammoniaque, l'oxyde de cuivre, de fer et l'alumine de leurs combinaisons; elle ne réduit pas le permanganate de potassium; elle donne avec l'acide sulfurique et le bichromate de potassium une coloration verte, propriété qu'elle partage avec la pseudo-pelletiérine.

Elle fournit avec la phénylhydrazine une hydrazone cristallisée; avec le chlorhydrate d'hydroxylamine en solution alcoolique additionnée d'oxyde de zinc, une oxime, qui est un corps défini et fusible à 111°-112°.

La tropinone, dissoute dans l'alcool absolu et additionnée d'une quantité d'iodure de méthyle correspondant au poids de substance mis en œuvre, donne un iodométhylate fusible à 263°-265°, qui, dissous dans l'eau et versé lentement dans une solution bouillante de carbonate de sodium contenu dans une cornue adaptée à un réfrigérant, est dédoublé : la vapeur d'eau entraîne de la diméthylamine et un composé à fonction aldéhydique considéré comme l'aldéhyde dihydrobenzoïque (Willstäter); le même dédoublement a lieu sous l'influence des alcalis caustiques; on a en effet

$$C^8H^{13}AzO.CH^3I + KOH = C^7H^8O + Az(CH^3)^2H + KI.$$

Ce dédoublement effectué avec l'iodométhylate se produit très nettement et surtout très aisément; ce caractère distingue la tropinone de la tropine et de la tropidine, ces dérivés ne se dédoublent qu'après la méthylation au second degré, c'est-à-dire l'introduction de deux groupes CH^3, et le dédoublement

est accompagné de triméthylamine, de tropilène C^7H^8 et de tropilidène $C^7H^{10}O$.

Sous ce rapport, la tropinone se rapproche des alcaloïdes du grenadier; nous avons déjà dit qu'elle partageait avec la pseudo-pelletiérine la propriété de se colorer en vert par l'action de l'acide sulfurique et du bichromate de potassium; or l'iodométhylate de granatoïne est scindé par les alcalis ou les carbonates alcalins en granatone $C^8H^{10}O$ ou déhydroacétophénone (Ciamician et Silber) et diméthylamine.

Traitée par le brome, elle donne la tétrabromotropinone (Willstäter) $C^8H^9AzOBr^4$; l'opération s'effectue en versant le brome dans la solution chloroformique et anhydre de tropinone; au bout de quelques jours, on recueille des cristaux de bromhydrate de la base; celle-ci, régénérée par un carbonate alcalin, fond à 164°; la tétrabromotropinone est insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, l'éther, le benzène. L'acide azotique concentré donne un produit très important pour la constitution de la tropine; il brûle le méthyl lié à l'azote, le groupement cétonique CH^2–CO, et laisse de la pyridine tribromée $C^5H^2Br^3Az$, fusible à 167°-168°, corps jusqu'ici inconnu; le dérivé bibromé ayant été obtenu par Ladenburg en bromant la tropidine.

Nous avons déjà indiqué les relations existant entre la pseudo-pelletiérine et la tropinone; cependant la pseudo-pelletiérine ne donne pas de dérivé tétrabromé, mais un produit de substitution oxygéné $C^9H^{12}BrAzO^2$; peut-être cela tient-il aux conditions de bromuration plutôt qu'à une différence de constitution; quoi qu'il en soit, la position des trois atomes de brome sur le noyau pyridique est encore incertaine.

Ainsi donc, par rupture du noyau tropinonique se forment, suivant les circonstances, ou un dérivé pyridique, ou un dérivé hydroaromatique, ce qui conduit à admettre dans la tropinone les éléments des deux; c'est le résultat que synthétise la formule de constitution suivante :

```
              H
              |
              C
            / | \
     CH²  /   CO  \ CH²
         |    |    |
CH³.Az   |   CH²   | CH²
          \   |   /
            \ | /
              C
              |
              H
```

On voit, en effet, que par oxydation les carbones du centre s'éliminent, il reste un noyau pyridique; inversement, par élimination du groupe CH^3-Az, on retrouve les éléments de l'aldéhyde hydrobenzoïque.

Telle était la situation d'ailleurs admise par Willstäter lorsque l'étude des produits d'oxydation de la tropinone vinrent modifier totalement et ses idées sur ce sujet, et la formule de constitution de la tropinone, et la nature de l'aldéhyde hydrobenzoïque.

Acide tropinique $C^8H^{13}AzO^4$. — Existe sous deux formes. On connaît un acide actif sur la lumière polarisée, un autre inactif. L'acide tropinique inactif est le produit constant de l'oxydation de la tropine, de la tropinone, de la ψ-tropine, de l'hydrotropine et aussi de quelques bases de la coca; obtenu d'abord par Merling et Ladenburg, il a surtout été étudié par Willstäter.

Le produit à oxyder, qui peut être l'un quelconque des dérivés précédents, est dissous dans cinquante fois son poids d'acide sulfurique à $\frac{1}{25}$, chauffé et additionné d'environ une partie et demie d'acide chromique; après réduction de l'acide chromique, on sépare l'oxyde de chrome par l'ammoniaque ou tout autre alcali, la solution renfermant l'acide tropinique à l'état de sel est évaporée, on met l'acide en liberté et on le purifie par cristallisation dans l'eau. Il fond à 248°; il est soluble dans l'eau et l'alcool, insoluble dans l'éther, le benzène, la ligroïne;

par sa fonction acide, il s'unit aux bases. L'analyse de ces dernières a prouvé qu'il était bibasique.

Le sel d'argent est très altérable; par le côté basique, il donne avec le chlorure d'or ou l'acide picrique des combinaisons cristallines.

A l'état pur, il n'est pas décoloré par le permanganate à froid, à condition d'opérer en liqueur sulfurique étendue; en présence des alcalis, la décoloration se manifeste. En milieu sulfurique, au contraire, la tropidine et l'anhydroscyamine réduisent le permanganate, ce qui tendrait à établir que, contrairement à l'assertion de Ladenburg, ces bases ne sont pas saturées.

Éther diméthylique de l'acide tropinique inactif

$C^8H^{11}AzO^4(CH^3)^2$

(Willstäter). — On l'obtient en faisant passer un courant d'acide chlorhydrique sec dans une solution méthylalcoolique d'acide tropinique; on évapore l'alcool, le résidu est neutralisé par le carbonate de potassium solide et épuisé par l'éther; ce dernier abandonne une masse sirupeuse qui est redissoute dans l'eau, précipitée à l'état de picrate, purifiée par cristallisation et enfin régénérée.

L'éther diméthylique est une huile incolore bouillant à 268°-272°.

Par sa fonction basique, il s'unit à l'acide picrique et aux sels d'or, aussi bien qu'à l'iodure de méthyle.

Iodométhylate. — On dissout l'éther tropinique dans l'éther ordinaire, on ajoute une fois et demie la quantité théorique de CH^3I, on chauffe au bain-marie, on abandonne le tout à lui-même durant un jour, l'iodométhylate cristallise; il fond à 171°-172°. Traité successivement par le chlorure d'argent humide, qui échange Cl contre I, puis par le chlorure d'or, on obtient un chloroaurate de chlorométhylate d'éther tropinique;

mais si l'on fait agir, au lieu de chlorure, l'oxyde d'argent récent, celui-ci se comporte comme une base, saponifie un groupe méthyle, le transforme en chlorure de méthyle, qui reste combiné à l'acide sous forme de chlorométhylate; cette combinaison s'unit au chlorure d'or et donne finalement des cristaux

$$C^8H^{12}(CH^3)AzO^4(CH^3Cl).AuCl^3$$

fusibles à 195°.

Dédoublement de l'iodométhylate et de l'éther diméthylique de l'acide tropinique. — Suivant la température et la proportion d'alcali, on obtient soit un dérivé diméthylé, soit la scission de la molécule en diméthylamine et un produit ternaire qui est l'acide adipique.

Éther diméthylique de l'acide méthyltropinique. — On le prépare en traitant l'iodométhylate fusible à 171° par les alcalis étendus ou leurs carbonates

$$C^5H^7\begin{cases} CO^2.CH^3 \\ CO^2.CH^3 \\ Az\begin{cases} CH^3 \\ CH^3I \end{cases} \end{cases}$$

$$= HI + (CH^3)^2 = Az - CH = \underset{\displaystyle CO^2CH^3}{\underset{|}{C}} - CH^2 - CH^2 - \underset{\displaystyle CO^2CH^3}{\underset{|}{CH^2}}$$

Transformation de l'éther diméthylique en acide adipique normal. — On dissout 4^{gr} d'iodométhylate dans 5^{gr} d'eau; on ajoute 5^{gr} de potasse et l'on évapore le tout à feu nu dans une capsule d'argent; on continue l'action du feu jusqu'à élimination de l'amine, on laisse refroidir, on reprend par l'eau, on neutralise et l'on épuise à l'éther; ce dissolvant laisse par évaporation des cristaux fusibles à 149°, répondant à la formule $C^6H^{10}O^4$, qui est celle de l'acide adipique normal. Ce résultat ne peut s'expliquer que par l'élimination simul-

tanée ou successive du groupe $Az(CH^3)^2$ et CH, probablement ce dernier sous forme de CO^2; on a alors, d'après Willstäter,

$$(CH^3)^2 = Az - CH = \underset{\displaystyle CO^2H^3}{CH} - CH^2 - CH^2 - \underset{\displaystyle CO^2CH^3}{CH^2} + 4H^2O$$

$$= AzH(CH^3)^2 + CO^2 + \underset{\displaystyle CO^2H}{CH^2} - CH^2 - CH^2 - \underset{\displaystyle CO^2H}{CH^2} + 2CH^3OH$$

Transformation du même éther en acide pipérylène-dicarbonique $C^5H^6(CO^2H)^2$. — Pour atteindre ce but, on part de l'éther précédent que l'on combine comme il a été dit à l'iodure de méthyle; on obtient ainsi l'iodométhylate correspondant, soit

$$C^5H^7 \begin{cases} CO^2.CH^3 \\ CO^2.CH^3 \\ Az \begin{cases} (CH^3)^2 \\ CH^3I \end{cases} \end{cases}.$$

Il fond à 131°-132°. Le sel double d'or et du chlorométhylate du même éther à 118°.

Traité par la soude caustique au cinquième, il perd l'azote sous forme de triméthylamine et laisse un composé ternaire que l'on extrait des eaux-mères comme précédemment; il répond à la formule $C^7H^8O^4$ et est fusible à 169°; il fixe 4 atomes de brome; le dérivé bromé ne décolore plus le permanganate et se conduit comme un composé saturé, ce qui prouve qu'il existait dans la molécule deux doubles liaisons. Ces faits joints aux autres considérations ont amené Willstäter à envisager cet acide comme l'acide pipérylène-dicarbonique $C^5H^6(CO^2H)^2$.

L'éther propylique de l'acide tropinique, soumis aux mêmes réactions, conduit à des dérivées identiques; il en est de même de l'acide tropinique actif, provenant de quelques alcaloïdes de la coca; les éthers sont différents ainsi que les points de fusion et la solubilité, mais méthylés et décomposés, ils conduisent

aux acides adipique et pipérylène-dicarbonique analogues aux précédents.

Transformation de l'acide pipérylène-dicarbonique en acide pimélique normal $CO^2H.(CH^2)^5.CO^2H$ (Willstäter). — Cette transformation, qui termine le cycle des réactions de la tropine, de la tropinone, de l'acide tropinique, aboutit à une chaîne grasse et conduit, comme nous le verrons, à une nouvelle conception de la formule de la tropine.

L'acide pipérylène-dicarbonique est dissous dans l'eau, traité par l'amalgame de sodium tandis qu'un courant de CO^2 traverse la masse; dans ces conditions, l'acide pipérylène-dicarbonique se sature d'hydrogène; on retire l'acide de son sel de sodium par les procédés usuels, on le purifie. Il fond à 105°-106°; sa composition répond à l'acide pimélique normal; il donne avec le brome un dérivé bibromé, et l'acide iodhydrique préalablement bouilli, agissant en tube scellé à 170°-180°, le transforme en un acide lactonique

$$\begin{array}{l} CO^2H - CH^2 - CH^2 - CH - CH^2 - CH^2 \\ \qquad\qquad\qquad\qquad\quad | \qquad\qquad\quad | \\ \qquad\qquad\qquad\qquad\quad O \text{———————} CO \end{array}.$$

Tropidine $C^8H^{13}Az$. — Cette base, qui est à la tropine ce que l'éthylène est à l'alcool, se forme par l'action de HCl concentré ou de HI en tube scellé à 220° (Ladenburg).

Sous l'influence de l'acide bromhydrique, elle fixe 1 molécule d'eau et régénère la tropine; le permanganate, en solution étendue, fixe 2 molécules d'eau et la change en dihydroxytropidine (Einhorn et L. Fischer).

Enfin, chauffée en tube scellé avec un grand excès de brome, elle donne du bromure de méthyle, du bromure d'éthylène et la bibromopyridine d'Hoffmann (Ladenburg).

Elle s'unit à l'iodure de méthyle, et le méthyliodhydrate traité par la potasse se dédouble en diméthylamine et tropilène $C^7H^{10}O$; le même méthyliodhydrate, soumis à l'action de

l'oxyde d'argent, est transformé en hydrate, la distillation donne la méthylhydropidine qui fixe encore une nouvelle molécule d'iodure de méthyle; après l'action de l'oxyde d'argent, la distillation scinde le produit en triméthylamine et tropilidène C^7H^8.

Transformation de l'hydrotropidine en dihydroxytropine $C^8H^{15}AzO^2$. — On la réalise, comme nous l'avons dit, par l'action ménagée du permanganate de potassium sur l'hydrotropine, mais on l'obtient aussi en oxydant la tropine par la quantité théorique de permanganate en présence de CO^2; elle contient deux groupes CHOH-CHOH (Willstäter). Oxydée par l'acide chromique, les deux fonctions alcooliques sont changées en carboxyles; il se produit de l'acide tropinique.

Norhydrotropidine. — Cette base diffère de la précédente par l'absence du méthyle lié à l'azote, élimination qui s'opère lorsqu'on distille le chlorhydrate d'hydrotropine; il se sépare du chlorure de méthyle. La norhydrotropidine est cristallisée, fusible à 60° et bout à 161°; les deux formules suivantes établissent les rapports des deux bases et montrent que la norhydrotropidine doit être secondaire, ce qui est conforme aux faits (Ladenburg) :

$$\underbrace{C^7H^{12}{=}Az-CH^3}_{\text{Hydrotropidine.}}, \qquad \underbrace{C^7H^{12}{=}Az-H.}_{\text{Norhydrotropidine.}}$$

Distillée sur la poudre de zinc, elle se transforme partiellement en α-éthylpyridine; de ces faits on déduit que la norhydrotropidine est une α-éthylpyridine tétrahydrogénée.

Tropigénine. — Obtenue d'abord par Merling, elle diffère de la tropine par l'absence du méthyle lié à l'azote; elle se

prépare en oxydant la tropine par le permanganate en solution alcaline à 0° :

$C^7H^{12}O{=}AzCH^3$, Tropine. $C^7H^{12}O{=}Az{-}H$, Tropigénine. ou

```
              CH
            / | \
      CH²  CHOH  CH²
H = Az     CH²   CH²  ,
            \ | /
              CH
```

Tropigénine.

aiguilles fusibles à 160°, base secondaire.

ψ-tropigénine. — Cet isomère de la tropigénine est le résultat de l'hydrogénation de la nortropinone dont il sera question plus loin (Willstäter). La nortropinone est dissoute dans l'alcool absolu; on introduit peu à peu du sodium, on distille l'alcool; on épuise par l'éther qui, par évaporation, laisse la ψ-tropigénine; on la purifie en la transformant en carbamate; pour cela, la base est dissoute dans l'alcool éthéré et soumise à l'action d'un courant de CO^2 : le carbamate se dépose; il fond à 138°-140° et perd son acide carbonique.

Le sel double d'or fond à 211°-212°, le chloroplatinate à 240°; les points de fusion des dérivés correspondants de la tropigénine sont 215°-216° pour le premier, 247° pour le second; le dérivé benzoylé substitué à l'azote fond à 165°-166°, celui de la tropigénine à 125°-126°; malgré cette différence, Willstäter leur donna la même formule, considérant sans doute que l'isomérie relève du genre *cis-trans;* oxydée par l'acide chromique elle donne la nortropinone, identique avec celle de la tropigénine.

Nortropinone $C^7H^{11}AzO$ (Willstäter). — S'obtient en oxydant le carbamate de tropigénine ou son isomère, 20^gr^, par l'acide chromique, 9^gr^. On extrait à l'éther; après cristallisation dans l'alcool, elle fond à 69°-70°; le carbamate, préparé

comme il a été dit, est fusible à 110°-111°, l'oxime à 181°-182° :

CH
CH^2 CO CH^2
H — Az CH² CH² .
CH

Nortropinone.

Tropilidène C^7H^8. — Ce carbure isomère du toluène est, nous l'avons déjà dit, le produit constant du dédoublement des produits de la méthylation de la tropine et de ses nombreux dérivés; obtenu d'abord par Ladenburg, il a été surtout étudié par Merling; soumis à l'action chromique il donne, entre autres produits, de l'aldéhyde benzoïque et de l'acide benzoïque, mais pas d'acide hydrobenzoïque ainsi que cela devrait arriver; avec le brome, on obtient un bibromure qui se dédouble en HBr et bromure de benzyle.

Merling considère le tropilidène comme un méthylène dihydrobenzène :

CH
CH C = CH^2
CH CH^2 .
CH

Tropilène $C^7H^{10}O$. — Ce composé serait, d'après Merling, l'aldéhyde tétrahydrobenzoïque; il possède, en effet, les caractères des composés de ce genre, d'ailleurs communs avec les dérivés cétoniques; il s'unit aux bisulfites, forme une hydrazone, une oxime, réduit la liqueur de Fehling; cependant, pour être considéré comme dérivé benzoïque, un caractère lui manque : oxydé, il n'engendre pas d'acide hydrobenzoïque, mais de l'acide adipique normal (Ciamician et Silber), ce qui ne concorde pas avec l'hypothèse de Merling.

Willstäter, se basant sur l'ensemble des travaux cités, sur ce

qu'il ne donne pas d'acide hydrobenzoïque et qu'il s'unit à la benzaldéhyde pour former une combinaison analogue aux composés renfermant le groupe $CH^2 - CO$, le considère comme une cycloheptènone.

D'après l'ensemble des recherches que nous avons indiquées sur la tropinone et l'acide tropinique, sa transformation en acides pimélique normal et adipique également normal, la tropine contiendrait une chaîne grasse formée de sept atomes de carbone et, de fait, cette conception rend parfaitement compte des travaux de Willstäter, mais elle passe sous silence les relations de la tropine avec la série aromatique et la transformation du tropilène en aldéhyde hydrobenzoïque; M. Willstäter s'explique sur ce point en annonçant que ce que l'on considérait comme une tétrahydrobenzaldéhyde n'est qu'une cétone, que ledit tropilène oxydé ne donne pas d'acide hydrobenzoïque, mais de l'acide adipique normal, que les réactions qui lui ont fait attribuer le caractère aldéhydique sont imputables à la présence du groupement $CH^2 - CO$, et enfin que, comme les cétones de cette série, il s'unit à la benzaldéhyde pour engendrer un composé oxyméthylénique. Les trois formules suivantes résument les travaux sur ce sujet :

```
        CH
CH  /       \  CH
    |  H³   |
CH  \       /  C — CH² — CHOH
      Az — CH³
```

Tropine Ladenburg.

```
                 CH
              /   |   \
         CH²   CH²     CH²
          |     |       |
CH³ — Az       CH²      CHOH
              \   |   /
                 CH
```

Tropine Merling.

```
            / CH —— CH²
           /   |      |
          /   CH²     |
CH³—Az <       |      |
          \   CHOH    |
           \   |      |
            \ CH²     |
               |      |
              CH —— CH²
```

Tropine Willstäter.

ALCALOÏDES DE LA COCA.

Les alcaloïdes retirés de la coca sont au nombre de huit :

1. Cocaïne	$C^{17}H^{21}AzO^{4}$
2. Cinnamylcocaïne	$C^{19}H^{23}AzO^{4}$
3. α-Truxilline	$(C^{19}H^{23}AzO^{4})^{2}$
4. β-Truxilline	$(C^{19}H^{23}AzO^{4})^{2}$
5. Benzoylecgonine	$C^{16}H^{19}AzO^{4}$
6. Tropacocaïne	$C^{15}H^{19}AzO^{2}$
7. Hygrine	$C^{8}H^{15}AzO$
8. Cuscohygrine	$C^{13}H^{24}AzO^{2}$

Les cinq premiers alcaloïdes présentent un côté commun, l'hydrolyse les dédouble en donnant de l'ecgononine, et un acide qui diffère suivant l'alcaloïde : la cocaïne fournit ainsi de l'acide benzoïque, la cinnamylcocaïne de l'acide cinnamique, les truxillines des polymères réversibles de l'acide cinnamique, la benzoylecgonine de l'acide benzoïque. La tropacocaïne ou éther benzoïque de la pseudotropine, se scinde en pseudotropine et acide benzoïque; l'hygrine, n'étant pas un éther ne s'hydrolyse pas et la cuscohygrine encore peu étudiée se rapproche de la précédente.

Dans les cinq premiers alcaloïdes de la coca nous trouvons l'ecgonine, un isomère de la tropine dans le sixième, et nous montrerons les relations qui existent entre les noyaux ecgonique et tropionique, et partant les liens qui relient les alcaloïdes des solanées à ceux de la coca.

Cocaïne. — Découverte en 1860 par Niemann, sa formule a été établie par Lossen; soumise à l'ébullition avec l'eau, elle est dédoublée en alcool méthylique et benzoylecgonine; mais avec les acides minéraux ou les bases alcalino-terreuses, la saponifi-

cation met en liberté, outre l'alcool méthylique, de l'acide benzoïque

$$C^{17}H^{21}AzO^{4} + 2H^{2}O = C^{9}H^{15}AzO^{3} + C^{7}H^{6}O^{2} + C^{2}H^{4}O.$$

La constitution de l'acide benzoïque et de l'alcool méthylique étant connue, nous aborderons immédiatement celle de l'ecgonine.

Ecgonine $C^{9}H^{15}AzO^{3}$. — D'après la formule que nous indiquons, l'ecgonine contient trois atomes d'oxygène; or deux se trouvent unis à un carbone sous forme de carboxyle, le troisième à l'état d'hydroxyle, c'est-à-dire que l'ecgonine est acide-alcool. En effet, traitée par les chlorures d'acide ou leurs anhydrides, elle fixe 1 molécule de ces derniers et donne un éther correspondant, pour quelques anhydrides, l'anhydride benzoïque en particulier, l'éthérification a lieu en présence de l'eau; il suffit, par exemple, de faire bouillir une solution concentrée d'ecgonine avec de l'anhydride benzoïque pour provoquer l'éthérification (Liebermann).

L'ecgonine contient une fonction acide ou un groupe carboxyle; ce fait est prouvé par l'éthérification de ladite fonction par les méthodes usuelles; un courant de HCl traversant une solution méthylique d'ecgonine ou de benzoylecgonine transforme ces composés en éther méthylique ou bien en cocaïne. L'industrie utilise aujourd'hui ces deux réactions pour la fabrication de l'alcaloïde; le produit brut est saponifié et l'ecgonine obtenue est successivement éthérifiée par l'anhydride benzoïque et l'alcool méthylique. Cependant un caractère manque à la détermination du carboxyle : l'ecgonine est neutre aux réactifs; ce fait, joint à cette circonstance qu'en tant que base elle devrait avoir une réaction alcaline, a conduit Einhorn à l'envisager comme une bétaïne ou un anhydride d'ammonium quaternaire; nous retrouverons d'ailleurs le même exemple avec l'acide apophyllénique. L'existence du carboxyle se trouve établie encore par l'action de HCl concentré sur l'ecgonine; il y a élimination

de CO^2; ainsi donc l'ecgonine contient un hydroxyle et un carboxyle probablement en partie éthérifié. L'atome d'azote est tertiaire. Bouillie avec de l'eau de baryte concentrée elle donne de la méthylamine (Merck), soumise à l'oxydation permanganique elle fournit, par une réaction semblable à la tropine, de la norecgonine, c'est-à-dire de l'ecgonine dans laquelle le groupe CH^3 lié à l'azote est remplacé par H. En réunissant l'ensemble de ces premières données, on arrive à la formule

$$\begin{array}{l} HO - C^7H^{10} \equiv Az - CH^3 \\ \qquad\;\; | \qquad\qquad\quad | \\ \qquad CO \;--\; O \end{array}$$

α-ecgonine $C^9H^{15}AzO^3$. — L'α-ecgonine diffère de l'ecgonine naturelle en ce que l'hydroxyle et le carboxyle sont fixés au même atome de carbone; cet isomère a été obtenu par Willstäter. La tropinone dont nous avons parlé plus haut s'unit à l'acide cyanhydrique pour donner une cyanhydrine stable en présence des alcalis, cristallisée et fusible en se décomposant à 143°; saponifiée par l'acide chlorhydrique concentré, le groupe CAz est transformé en CO^2H. L'α-ecgonine ainsi obtenue est neutre, soluble dans l'eau, insoluble dans l'éther; elle cristallise des solutions aqueuses chaudes avec 1 molécule d'eau qu'elle perd à 130°; elle fond à 305°.

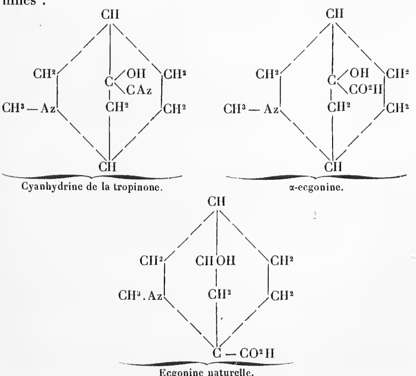
Au contact de l'acide sulfurique concentré, elle dégage de l'oxyde de carbone tandis que l'ecgonine naturelle se transforme en anhydro-ecgonine; traitée par les oxydants, le bioxyde de plomb, elle dégage de l'acide carbonique; l'ecgonine naturelle ne donne pas la même réaction; ces faits s'accordent avec la supposition de l'hydroxyle et du carboxyle fixé au même carbone et, réciproquement, prouvent que dans l'ecgonine naturelle la même disposition n'a pas lieu, ce que montre d'ailleurs l'oxydation.

L'éther méthylique de l'α-ecgonine fond à 114°, le picrate à 189°-191°, l'iodométhylate à 201°-202°, l'éther benzoïque cristallise avec $\frac{1}{2}H^2O$ qu'il perd à 130°, et fond à 209°; la com-

binaison du chlorométhylate avec le chlorure d'or, obtenu par un procédé analogue à celui de la tropinone, fond à 120°.

α-cocaïne $C^{17}H^{21}AzO^{4}$. — Cet isomère se prépare comme la cocaïne ordinaire, mais en remplaçant l'ecgonine par l'α-ecgonine; celle-ci est transformée d'abord en dérivé méthylé, et l'éther de la benzoyl-α-ecgonine, soumis à l'action du chlorure de benzyle, donne l'α-cocaïne (Willstäter). Extraite par l'éther après neutralisation préalable et purifiée, elle se présente sous la forme d'une huile qui cristallise rapidement; les cristaux fondent à 87°-88°; elle est presque insoluble dans l'eau froide, très soluble dans l'alcool et l'éther. Le chlorhydrate fond à 180°, l'iodhydrate à 192°, le picrate à 195°, le chloroplatinate à 220°, l'iodométhylate à 202°.

Les formules suivantes indiquent l'isomérie des deux ecgonines :



Cyanhydrine de la tropinone.

α-ecgonine.

Ecgonine naturelle.

Anhydro-ecgonine $C^9H^{13}AzO^2$. — Obtenue d'abord par Merck, elle a été surtout étudiée par Einhorn; elle représente l'ecgonine moins 1 molécule d'eau; cette élimination d'eau aux dépens de la fonction alcoolique se produit sous l'influence du perchlorure de phosphore, de l'acide sulfurique ou chlorhydrique concentrés et rappelle la déshydratation de la tropine. Elle forme des cristaux fusibles à 235°, solubles dans l'eau, et les solutions aqueuses dévient à gauche; avec les alcalis, elle donne des sels, également avec les acides, étant base tertiaire au même titre que l'ecgonine.

L'anhydro-ecgonine fonctionne comme un corps incomplet et la molécule d'eau enlevée peut être remplacée par 1 molécule d'hydrogène, de brome, d'iode, ou d'un hydracide, l'acide bromhydrique; tous ces dérivés sont des produits d'addition.

Chauffée en tubes scellés avec de l'acide chlorhydrique concentré, elle perd de l'acide carbonique et laisse de la *tropidine;* cette réaction établit les liens qui relient la tropine à l'anhydro-ecgonine et à l'ecgonine.

De toutes les transformations qu'est susceptible de fournir l'anhydro-ecgonine la plus importante se rattache au dédoublement de l'iodométhylate de méthylanhydro-ecgonine.

Ecgonine droite. — Cet isomère, qui constitue avec le précédent le second connu jusqu'ici, a été obtenu par Einhorn et Macquart d'abord, et trouvé ensuite par Liebermann et Geisel dans les produits de fabrication de l'ecgonine ordinaire.

On l'obtient par l'action des alcalis sur l'ecgonine gauche, ou encore sur la cocaïne; c'est un corps cristallisé, fusible à 257°, déviant à droite le plan de polarisation; elle reproduit, à quelques exceptions près, les réactions de son isomère, seulement les dérivés ont conservé le sens rotatoire de la base primitive. Tel est le cas de l'anhydro-ecgonine droite et de l'acide tropinique droit, de la norecgonine droite; l'ecgonine droite transformée successivement en éther méthylique et benzoïque,

donne une cocaïne droite fusible à 46°-47°, ayant les propriétés anesthésiques de son isomère.

Transformation de l'anhydro-ecgonine en acide paratoluique (Einhorn). — L'anhydro-ecgonine est dissoute dans l'alcool absolu et traitée par un courant de HCl, le carboxyle s'éthérifie, on isole l'anhydro-ecgonate d'éthyle; celui-ci est traité par l'iodure de méthyle, ce qui donne un iodométhylate qui, chauffé avec de la potasse, se dédouble, comme le dérivé de la tropine, en diméthylamine, alcool méthylique et un sel. L'acide régénéré de ce dernier a pour formule $C^8H^8O^2$ et constitue l'acide *méthylène-dihydrobenzoïque,* qui, mis en présence de l'acide bromhydrique, s'unit à 2 molécules de cet acide; au contact de la potasse alcoolique, il y a élimination de HBr et production d'un acide qui est considéré comme l'acide paratoluique. L'étude des produits d'hydrogénation faite par Einhorn et Willstäter semble indiquer que le groupe carboxyle est lié au groupe méthylène, comme le montrent les formules ci-après; quoi qu'il en soit, il n'est point douteux que l'anhydro-ecgonine conduit à un acide hydro-aromatique; que le même acide, sous l'influence successive de HBr et KOH, donne l'acide toluique, ce qui conduit à une formule de constitution de l'anhydro-ecgonine :

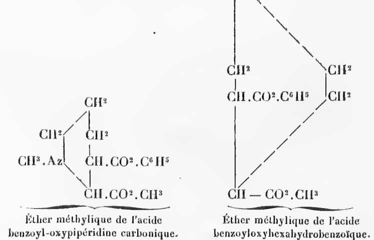
Anhydro-ecgonine.	Acide méthylène-dihydrobenzoïque.	Dérivé bromé.	Acide para-toluique.
CH	C	Br — C	$C - CH^3$
CH^2 CH^2 CH	CH^2 CH^2 CH	CH^3 CH^2 CH	CH CH
$H^3 - Az$ CH^2 CH	CH CH	CH^2 CH	CH CH
$C - CO^2H$	$C - CO^2H$	C — Br, CO^2H	$C - CO^2H$

Constitution de la cocaïne. — Résumons les faits connus : l'anhydro-ecgonine se transforme en tropidine par perte

de CO^2, or celle-ci contient les éléments d'un noyau pyridique, nous l'avons indiqué; après élimination de l'azote et du méthyle qui lui est lié, c'est-à-dire de l'azote pyridique, nous avons l'acide méthylène-dihydrobenzoïque, lequel, par l'action de l'acide bromhydrique et la soude, fournit l'acide paratoluique, ce qui revient à éliminer H^2 du groupe CH^2-CH^2 médian; mais si, d'autre part, nous ajoutons que l'anhydroecgonine est le résultat même de l'élimination de H^2O, et si, enfin, nous mettons en formules toutes ces données, nous dirons que la molécule de la cocaïne est formée de deux parties soudées ensemble, l'une représentée par l'éther méthylique de l'acide benzoïl-oxypipérydine-carbonique, méthylé à l'azote, l'autre par l'éther méthylique de l'acide benzoyloxyhexahydrobenzoïque avec une partie commune :

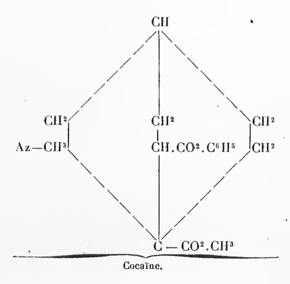
$$CH - CH^2 - \underset{\displaystyle CO^2.C^6H^5,}{CH} - C - CO^2.CH^3$$

ce qui conduit aux formules suivantes :



Éther méthylique de l'acide benzoyl-oxypipéridine carbonique.

Éther méthylique de l'acide benzoyloxyhexahydrobenzoïque.



Cocaïne.

Cependant nous devons ajouter que la position de l'hydroxyle n'est pas fixée avec certitude, et que l'on peut hésiter entre deux formules; d'ailleurs la même remarque s'applique à la tropine.

Relations entre la tropine et l'ecgonine. — Nous avons établi que ces deux bases étaient tertiaires, contenant chacune un méthyle lié à l'azote; qu'elles étaient, en outre, pourvues d'une fonction alcoolique secondaire; que l'action des acides anhydres ou de leurs chlorures engendrait des éthers, que celle des acides concentrés éliminait une molécule d'eau pour former d'une part la tropidine, d'autre part l'anhydro-ecgonine, mais que celle-ci contenait un carboxyle de plus et que très probablement la fonction acide était liée à l'azote sous forme bétaïnique. Ce n'est pas tout : en partant de la cyanhydrine de la tropinone, on a préparé un isomère de la cocaïne, l'α-cocaïne; à la tropinone doit correspondre un dérivé semblable pour l'ecgonine; ce composé qui, d'ailleurs, ne viendrait qu'appuyer les faits connus, n'a pas été préparé au moins à notre connaissance, mais la tropine soumise à la réaction de Merling perd le CH^3 lié à l'azote, et l'ecgonine donne le même résultat (Will-

stätcr). L'oxydation de la tropine conduit à un acide bibasique, l'acide tropinique, qui, soumis à la réaction d'Hoffmann, donne de l'acide adipique ou de l'acide pimélique normal, suivant le degré de méthylation; l'ecgonine fournit également le même acide tropinique (Liebermann) susceptible des mêmes dédoublements que le précédent; cependant l'acide tropinique de la tropine est inactif, celui de l'ecgonine est lévogyre, ce qui tient probablement à ce que la tropine est inactive, tandis que l'ecgonine est lévogyre.

La tropine soumise à la réaction d'Hoffmann donne le tropilène et le tropilidène; le premier est considéré comme un aldéhyde hydrobenzoïque (Liebermann), une cétone (Willstätcr); l'ecgonine, nous l'avons indiqué, conduit, en raison de la présence d'un carboxyle, à un acide hydroxytoluique. Ainsi se trouve motivé le rapprochement des deux alcaloïdes; les formules, si toutefois elles ne sont pas semblables, doivent être très voisines; ajoutons enfin que l'atropine est un éther tropique, et la cocaïne un éther de l'acide benzoïque, que les deux alcaloïdes sont mydriatiques, et que si le mydriatisme tient chez l'atropine à la nature de l'acide qui éthérifie la fonction alcoolique, chez la cocaïne les propriétés anesthésiques semblent résulter de la présence simultanée d'un groupe $CH - CO^2 - C^6H^5$ et $CO^2.CH^3$. Ce point intéressant, qui montre la différence d'action des deux alcaloïdes au point de vue physiologique a été établi par les recherches de Stockmann, Erlich, Filenne, Poulsson.

Tropacocaïne (*benzoylpseudotropine*) $C^{15}H^{19}AzO^2$. — Cet alcaloïde a été découvert par Geisel et étudié par Liebermann.

Traité à l'ébullition par l'acide chlorhydrique, il se dédouble en acide benzoïque et une base de formule $C^8H^{15}AzO$ ou pseudotropine.

La pseudotropine fond à 108°, distille à 240°-241°. Comme la tropine, elle contient un groupe OH; outre la propriété de

fournir des éthers par l'action des acides, elle perd H^2O sous l'influence des déshydratants.

L'oxydation chromique ménagée la transforme en tropinone (Willstäter); l'hydrogénation de cette cétone reproduit la pseudotropine de la tropine; par oxydation, on obtient l'acide tropinique, qui conduit ensuite à l'acide pimélique. La réaction de Merling brûle le CH^3 lié à l'azote, laissant une pseudotropigénine comme la tropine, et celle-ci, comme la tropigénine, donne une norpseudotropinone par une réaction parallèle à celle qui conduit à la nortropinone; le parallélisme étant complet, Willstäter considère la pseudotropine comme un stéréoisomère de la tropine; enfin la pseudotropine unie à l'acide benzoïque reproduit la tropacocaïne naturelle.

Hygrine $C^8H^{15}AzO$. — Cet alcaloïde, isomère de la tropine et de la pseudotropine, a été retiré de la coca de Cusco par Liebermann.

C'est un liquide bouillant à 193°-195°; il est lévogyre, base tertiaire et contient un méthyle lié à l'azote; il donne directement une oxime, ce qui indique que l'oxygène est contenu dans la molécule sous forme de CO ou COH. L'oxydation chromique le transforme en acide hygrique ($C^5H^{10}Az.CO^2H$), isomère des acides pipéridine-carbonique, cependant il n'est identique avec aucun d'eux (Liebermann).

L'acide hygrique contient un méthyle lié à l'azote; sous l'influence de la chaleur, il perd CO^2, et la base qui en résulte C^5H^9Az a été identifiée avec la méthylpyrollidine de Ciamician. Si l'on admet que, dans l'oxydation, un groupe C^2H^5 est brûlé; que, d'autre part, l'hygrine fonctionne comme une cétone, on arrive à la formule suivante :

```
CH²——CH²
|      |
CH²\   /CH² — CO — C²H⁵
    \ /
    Az
    |
    CH³
```

Acides truxilliques. — Ce sont les acides provenant de l'hydrolyse de la cocaïne de la coca de Truxille; leur étude est due à Liebermann.

Acide α-truxillique, cristallisé en aiguilles fusibles à 274°; par fusion potassique, donne de l'acide acétique et benzoïque; la distillation le dédouble en acide cinnamique.

Acide β-truxillique, aiguilles fusibles à 206°; distillé il régénère l'acide cinnamique, oxydé il donne du benzyle.

ALCALOÏDES DU GRENADIER.

M. Tanret a isolé de l'écorce de racine de grenadier de la famille des Myrtacées quatre alcaloïdes :

La pelletiérine $C^8H^{15}AzO$, liquide incolore, soluble dans l'eau, dextrogyre, distillant à 195°, isomère avec la tropine;

L'isopelletiérine $C^8H^{15}AzO$, qui présente de grandes analogies avec la précédente, s'en distingue par son inactivité et représente probablement un stéréoisomère;

La méthylpelletiérine $C^9H^{17}AzO$, liquide bouillant à 215°;

La pseudopelletiérine $C^9H^{15}AzO$, corps cristallisé avec $2H^2O$ en prismes fusibles à 46°, bouillant à 216°.

De ces quatre bases, une seule, la pseudopelletiérine, a été l'objet d'une série de recherches faites par Ciamician et Silber, recherches qui ont abouti à classer la pseudopelletiérine et probablement les autres alcaloïdes à côté de la tropine, dont elle reproduit toutes les réactions principales. Nous avons montré que la tropine contenait l'atome d'oxygène sous forme d'hydroxyle, donnant toutes les réactions d'un alcool; la pseudopelletiérine contient l'atome d'oxygène à l'état de CO; en effet, elle donne avec l'hydroxylamine une oxime; soumise à l'action de l'hydrogène naissant, elle en fixe deux molécules, se trans-

forme en une base à fonction alcoolique, la méthylgranatoline de Ciamician et Silber, corps cristallisé, fusible à 100°, distillant à 251°. La fonction alcoolique est mise en évidence par la propriété qu'elle possède de fournir des éthers par l'action de HCl gazeux en présence des alcools, de perdre H^2O sous l'influence de HI.

La méthylgranatoline, soumise à l'action du permanganate de potassium alcalin, perd un atome de carbone, celui qui est fixé à l'azote par une réaction semblable à celle qui transforme la tropine en tropigénine; un atome de H remplace CH^3 et la nouvelle base secondaire, *granatoline*

$$C^8H^{13}Az\begin{matrix}\diagup OH \\ \diagdown H\end{matrix},$$

cristallise en aiguilles fusibles à 134°.

Oxydée par l'acide chromique, elle se transforme d'abord en pseudopelletiérine, puis on obtient un acide bibasique, l'acide *granatique*

$$C^7H^{13}Az\begin{matrix}\diagup CO^2H \\ \diagdown CO^2H\end{matrix}$$

correspondant à l'acide tropinique, fusible à 240°-245°.

La méthylgranatoline s'unit aux iodures alcooliques, l'iodométhylate soumis à la réaction d'Hoffmann se décompose en diméthylamine et *granatone* $C^8H^{10}O$; elle s'unit à l'acide iodhydrique pour former un iodure $C^9H^{17}I^2Az$ qui, par perte de 2HI, engendre le correspondant de la tropidine $C^9H^{15}Az$, la *méthylgranaténine,* liquide bouillant à 186°; cette dernière, chauffée en tube scellé avec HI et Ph, donne la *méthylgranatamine* et la *granatamine* $C^8H^{14}=AzH$, base secondaire fusible à 50°-60°; en distillant le chlorhydrate de cette base sur la poudre de zinc, on obtient l'α-propylpyridine, ou conyrine.

Granatone $C^8H^{10}O$. — Il constitue le produit non azoté de la scission de l'iodométhylate de granatoline sous l'influence de l'eau de baryte; comme le tropilène, il représente un dérivé

hydro-aromatique; en effet, oxydé par le permanganate, il donne l'acide phénylglyoxylique $C^6H^5.CO.CO^2H$, provenant très probablement d'une dihydroacétophénone

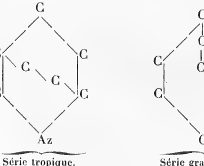
$$C^6H^7.CO.CH^3.$$

Granatal $C^8H^{12}O$. — S'obtient en dédoublant par HCl concentré le méthylhydrate de méthylgranaténine; c'est un liquide bouillant à 200°-201° qui, par oxydation, conduit à l'acide adipique normal aussi bien que l'acide méthylgranatique, et constitue une tétrahydro-acétophénone ou un aldéhyde tétrahydrophénylacétique.

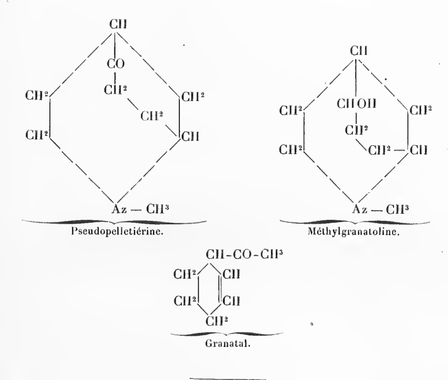
Des faits que nous venons d'énoncer il résulte que la pseudopelletiérine présente de grandes analogies avec la tropine et que les deux bases contiennent, avec les éléments de la pyridine, ceux d'un hydrodérivé aromatique.

Constitution de la méthylgranatoline. — Pour expliquer les relations que nous avons énumérées, Ciamician et Silber admettent entre les bases dérivées de la tropine et de la méthylgranatoline non seulement une homologie ordinaire, mais aussi nucléaire; parmi les arguments avancés, celui qui est tiré de l'oxydation de l'acide granatique est certainement le plus probant; dans l'un comme dans l'autre cas, on aboutit à l'acide adipique normal.

On aurait alors



Série tropique. Série granatique.



Pseudopelletiérine.

Méthylgranatoline.

Granatal.

ALCALOÏDES DU QUINQUINA.

Les alcaloïdes fournis par le genre *Cinchona* ou *Remigia*, de la famille des rubiacées, sont au nombre de 21, dont les principaux figurent dans la liste suivante :

Cinchonine .... Cinchonidine........	$C^{19}H^{21}Az^2(OH)$
Cupréine	$C^{19}H^{20}Az^2(OH)^2$
Quinine............ Quinidine	$C^{19}H^{20}Az^2(OH)(OCH^3)$
Cinchotine.......... Cinchamidine....... Cinchonamine.......	$C^{19}H^{24}Az^2O$

Quinamine.......... Conquinamine.......	$C^{19}H^{24}Az^{2}O^{2}$
Hydroquinine....... Hydroquinidine	$C^{19}H^{26}Az^{2}O^{2}$
Chairamine......... Chairamidine .... Conchairamine...... Conchairamidine	$C^{22}H^{26}Az^{2}O^{4}$

De tous ces alcaloïdes, deux ont été l'objet de travaux approfondis relatifs à leur constitution : la cinchonine et la quinine; ces deux alcaloïdes ont entre eux des relations étroites; cependant, le passage de la cinchonine à la quinine, son éther méthoxylé, n'a pas encore été effectué, tandis que MM. Grimaux et Arnaud ont réalisé la synthèse partielle de la quinine en méthylant la cupréine, qui diffère d'ailleurs de la quinine par un méthyle. Les premiers travaux sur la constitution des deux bases végétales précédentes sont dus à Gerhardt. L'action de la potasse sur la quinine et la cinchonine lui donna la quinoléine, ou mieux, son dérivé hydroxylé; depuis, elle a été étudiée par beaucoup de chimistes : Schützenberger a préparé un éther benzoylé, Hesse l'acétylquinine, Pasteur a transformé la quinine et la cinchonine en isomères optiques; Willm et Caventou, en oxydant la quinine, ont éliminé une molécule de carbone sous forme de $CH^{2}O^{2}$. MM. Jungfleisch et Léger ont préparé une série de bases, qui sont des produits d'oxydation de la cinchonine, par l'action prolongée de l'acide sulfurique étendu, soit l'α et la β-oxycinchonine $C^{19}H^{22}Az^{2}O^{2}$. Zorn, Konek, Hesse, Skraup ont obtenu des dérivés hydrogénés. Au point de vue qui nous intéresse, nous ne pouvons que mentionner lesdits travaux; nous exposerons avec détail les recherches de Königs et ses collaborateurs, de Skraup, de Von Miller et Roser, qui s'appliquent plus spécialement à la constitution de la quinine et de la cinchonine.

Cinchonine $C^{19}H^{22}Az^2O$. — La cinchonine contient, ainsi que le montre la formule, un atome d'oxygène; il est sous forme d'hydroxyle, ainsi que le prouvent les éthers benzoïque ou acétique; elle est en outre base bitertiaire, susceptible de s'unir à deux molécules d'un iodure alcoolique; mais les deux atomes d'azote n'ayant pas dans la molécule cinchonique une position symétrique, il s'ensuit que les dérivés monoalcoylés peuvent exister sous deux formes isomériques; ce fait a été établi par les recherches de Sthalschmidt, Claus et ses collaborateurs.

Lorsque la cinchonine est mise en présence d'un iodure, bromure ou chlorure alcoolique, l'union a lieu à la température ordinaire, et l'on obtient avec l'iodure d'éthyle, par exemple, un monoiodéthylate; si l'on chauffe en vase clos à 150° la cinchonine avec un excès du même iodure alcoolique, il se forme un diodéthylate, par fixation de C^2H^5I sur les deux atomes d'azote. Un isomère du monoiodéthylate a été préparé par Skraup et Konek, en combinant l'iodhydrate de cinchonine avec l'iodure d'éthyle, puis décomposant le sel par le carbonate sodique; l'isoiodéthylate ainsi obtenu fond à 184°; celui qui se forme directement est fusible à 259°.

En appliquant à ces dérivés monoalcoylés la méthode d'Hoffmann, Freund et Rosenstein ont préparé la diméthylcinchonine; celle-ci, après transformation en hydrate, peut encore fixer une molécule d'iodure de méthyle, mais l'action des alcalis scinde le dérivé en triméthylamine et un composé retenant la seconde molécule d'azote de la cinchonine, d'où il ressort que cet atome d'azote n'est pas lié à un groupe méthyle.

Chlorure de cinchonine $C^{19}H^{21}Az^2Cl$. — Nous avons montré que la cinchonine contient un hydroxyle; dès 1880, Königs a publié le résultat de ses recherches concernant l'action du perchlorure de phosphore, ou d'un mélange de celui-ci et d'oxychlorure sur la cinchonine. Comme on devait s'y attendre, l'action première de ces réactifs porte sur l'hydroxyle de la

cinchonine, qui est remplacé par un atome de chlore; le dérivé chloré ou chlorure de cinchonine est un corps cristallisé en aiguilles fusibles à 72°. Il est réduit par l'amalgame de sodium et mieux par le fer et l'acide sulfurique, et transformé en désoxycinchonine $C^{19}H^{22}Az^2$.

Cinchène $C^{19}H^{20}Az^2$. — Ce corps, qui représente le chlorure de cinchonine moins HCl, s'obtient par l'ébullition prolongée de sa solution alcoolique avec de la potasse; il cristallise en paillettes fusibles à 123°-125°; il dévie à droite et constitue une base tertiaire. Il s'unit au brome, en fixe une molécule et donne le bibromure de cinchène $C^{19}H^{20}Br^2Az^2$, que la potasse alcoolique transforme en déhydrocinchène par élimination de 2HBr; le déhydrocinchène cristallise en aiguilles avec trois molécules d'eau; il fond à 160°; il est susceptible de former lui-même un second dérivé d'addition bromé, le bibromure de déhydrocinchène $C^{19}H^{18}Br^2Az^2$, qui, soumis à l'action de la potasse alcoolique, perd 2HBr et laisse le tétradéhydrocinchène, corps qui diffère du cinchène par 4H en moins, soit $C^{19}H^{16}Az^2$.

Transformation du cinchène en méroquinène $C^9H^{13}AzO^2$. — Le tétradéhydrocinchène, chauffé à 170°-180° avec une solution aqueuse d'acide phosphorique, se dédouble en lépidine ou méthylquinoléine $C^9H^6Az(CH^3)$, et méroquinène $C^9H^{15}AzO^2$ (Skraup); le dédoublement est, comme nous le verrons, analogue à celui que provoquent les oxydants, dont il sera question ultérieurement.

Apocinchène $C^{19}H^{18}AzOH$. — Le cinchène, chauffé en tube scellé avec HCl concentré, perd un atome d'azote à l'état d'AzH^3, et à la place vient un hydroxyle; en effet, les iodures alcooliques, en présence de la potasse, donnent les éthers correspondants; la fusion potassique engendre l'oxyapocinchène; le nitrite de sodium et l'acide acétique donnent un dérivé

nitrosé, transformable en aminoapocinchène; toutes ces réactions indiquent la présence d'un noyau aromatique et, de plus, la fonction phénolique de l'hydroxyle.

Transformation de l'apocinchène en orthoquinoléylphénol. — Cette transformation a été effectuée par M. Königs, et l'identification du dérivé avec l'orthoquinoléylphénol est due à MM. Besthorn et Jæglé.

L'apocinchène, on l'a déjà dit, possède un hydroxyle phénolique; on l'éthérifie par l'iodure d'éthyle et la potasse, et le dérivé éthylé ou éthylapocinchène est un corps cristallisé fusible à 70°-71°, ayant pour formule $C^{21}H^{23}AzO$. Oxydé par le permanganate de potasse en solution sulfurique, il perd un atome de carbone à l'état de CO^2 et laisse un acide désigné sous le nom d'*acide éthylapocynchénique*, en aiguilles fusibles à 163°-164°

$$C^{17}H^{13}Az\begin{cases}CO^2H\\O.C^2H^5\end{cases}.$$

Celui-ci, chauffé avec de l'acide bromhydrique concentré, perd CO^2; en même temps, il est saponifié; il reste un composé fusible à 184°-185°, différant de l'apocinchène par deux atomes de carbone en moins : c'est l'homoapocinchène $C^{17}H^{14}AzOH$. Des faits précédents on conclut que l'apocinchène, le cinchène et, partant, la cinchonine renferment un groupe éthyle C^2H^5.

L'homoapocinchène est susceptible, par une série de réactions régulières, de perdre encore un double atome de carbone; Königs, après avoir éthérifié l'hydroxyle, a soumis l'homoapocinchène à l'action du bioxyde de manganèse et de SO^4H^2; il perd dans ces conditions une molécule de CO^2 et laisse l'acide éthylhomoapocinchénique

$$C^{15}H^9Az\begin{cases}CO^2H\\O.C^2H^5\end{cases};$$

son sel d'argent, soumis à la distillation sèche, perd CO^2; il

reste l'éther éthylique d'un dérivé qui, saponifié par l'acide bromhydrique, engendre un corps cristallisé fusible à 208°, ayant pour formule $C^{15}H^{11}AzO$, et qui fut considéré par Königs comme le dérivé hydroxylé de la γ-phénylquinoléine

$$(C^9H^6Az) - C^6H^4.OH.$$

Synthèse de la γ-orthophénylquinoléine. — Ce dérivé est susceptible d'exister sous trois formes isomériques qui, d'ailleurs, ont été obtenues par Besthorn et Jæglé, en suivant le procédé breveté par Bæyer et Cie ; on prépare d'abord l'orthoxybenzoylacétone, puis on l'unit à l'aniline et l'on condense en présence de l'acide sulfurique ; les auteurs précédents ont isolé trois dérivés hydroxylés, dont l'un d'eux, l'ortho, s'est trouvé identique avec celui qui avait été obtenu de l'apocinchène. La position du groupe OH se trouvait fixée, ainsi que, d'ailleurs, la nature du noyau, car les synthèses reviennent à la reproduction de la quinaldine.

Acide oxyquinoléyldicarbonique

$$C^9H^6Az - C^6H^2\begin{cases} CO^2H \\ CO^2H. \\ OH \end{cases}$$

On l'obtient en oxydant l'acide éthylapocinchénique par le bioxyde de plomb et l'acide sulfurique ; c'est un acide bibasique qui, traité par le chlorure d'acétyle, se transforme en anhydride et, comme ce dernier, avec la résorcine, fournit une phtaléine fluorescente ; on conclut que les deux carboxyles sont en position ortho.

En rassemblant l'ensemble des données précédentes, on arrive à cette conclusion que l'apocinchène représente un quinoléyl-diéthylphénol. La synthèse, en effet, prouve que l'hydroxyle est phénolique ; d'autre part, cette circonstance que l'oxydation de l'apocinchène le transforme avec perte de CO^2 en acide apocinchénique, puis en acide homoapocinchénique,

et finalement que celui-ci, toujours par perte de CO^2, laisse la γ-oxyphénylquinoléine, indique la présence de deux groupes C^2H^5; de plus, ces deux groupes sont en ortho, étant données les propriétés de l'acide oxyquinoléyldicarbonique. La formule qui résume tous ces faits sera la suivante :

$$\underbrace{\begin{matrix} & \diagup C^2H^5 \\ C^6H^2 & -C^2H^5 \\ | & \diagdown OH \\ C^9H^6Az & \end{matrix}}_{\text{Apocinchène.}}$$

Oxydation de la cinchonine. — Nous avons déjà dit que Willm et Caventou avaient oxydé la cinchonine par le permanganate à froid; il y a formation d'acide formique et de cinchoténine

$$C^{19}H^{22}Az^2O + 4O = \underbrace{C^{18}H^{20}Az^2O^3}_{\text{Cinchoténine.}} + CH^2O^2.$$

La cinchoténine a été étudiée par Skraup; elle cristallise avec $3H^2O$ en paillettes fusibles à 197°-198°, dévie à droite et se conduit comme un acide monobasique faible et comme base; elle contient en outre un hydroxyle, éthérifiable soit par les anhydrides ou les chlorures d'acides; on peut donc la représenter par la formule

$$C^{17}H^{18}Az^2 \begin{matrix} \diagup CO^2H \\ \diagdown OH \end{matrix}.$$

Action de l'acide sulfurique. — La cinchonine, bouillie longtemps avec de l'acide sulfurique étendu, donne deux sortes de dérivés : 1° des isomères de la cinchonine; 2° des produits d'oxydation (Jungfleisch et Léger), l'α et la β-oxycinchonine; le dérivé α est en aiguilles fusibles à 252° et donne un éther diacétylé : il est dextrogyre; le second, également dihydroxylé, fond à 273°.

Action de l'acide chromique. — La cinchonine, traitée par l'acide chromique est scindée en deux parties, l'une donne sur-

tout de l'acide cinchoninique, ou quinoléine monocarboxylée $C^9H^6Az - CO^2H$. Königs et Skraup ont établi qu'il représentait le dérivé γ; la seconde, qui renferme les produits d'oxydation de la seconde moitié de la cinchonine, a été étudiée par Weidel et Hazura, Comstock et Königs, enfin par Skraup; nous y reviendrons plus loin.

L'action de l'acide azotique a donné à Weidel la nitrodioxyquinoléine, les acides cinchoninique, α-carbocinchoméronique, cinchoméronique, quinoléique.

Le permanganate de potassium agissant à chaud et en milieu acide donne les mêmes acides (Willm et Caventou, Hesse, Dobbi, Ramsay).

L'oxydation chromique, ainsi qu'il a été dit, ne porte que sur une moitié de la cinchonine; après séparation de l'acide cinchoninique, il reste un produit complexe incristallisable, mélange de plusieurs dérivés; Weidel et Hazura l'ont distillé avec la poudre de zinc et ont obtenu de la quinoléine, de la β-lutidine, de la pyridine.

Skraup a isolé plus tard quatre composés, dont deux sont intéressants, les acides cincholœponique et lœponique; enfin, Königs a séparé en outre un corps cristallisé auquel il a donné le nom de *méroquinène*.

Méroquinène : $C^9H^{15}AzO^2$. — Le méroquinène fait partie des produits de l'oxydation chromique de la cinchonine; Königs l'a obtenu en hydrolysant le cinchène et l'apocinchène. Le méroquinène cristallise en aiguilles fusibles à 222° et fonctionne comme base secondaire; il donne, en effet, un dérivé acétylé, à l'azote, une nitrosamine, et d'autre part, outre des sels, il fournit des éthers par l'action de HCl gazeux sur les solutions alcooliques de méroquinène. Avec l'eau de brome, on obtient un dérivé monobromé, identique avec celui que l'on retire des produits d'oxydation chromique de la cinchonine monobromée.

Enfin, l'ébullition avec de l'eau élimine l'atome de brome et

laisse à la place un hydroxyle, formant ainsi un oxyméroquinène $C^9H^{15}AzO^3$.

Obtenu comme il a été dit, l'oxyméroquinène constitue un corps cristallisé fusible à 254°; outre le carboxyle, il contient un hydroxyle que l'anhydride acétique éthérifie facilement.

Oxydé par le permanganate de potassium, le méroquinène donne de l'acide formique et un composé désigné sous le nom d'*acide cincholœponique*.

$$C^9H^{15}AzO^2 + 4O = \underbrace{C^8H^{13}AzO^4}_{\text{Acide cincholœponique.}} + CH^2O^2.$$

L'acide cincholœponique cristallise avec une molécule d'eau et fond à 126°-127°; c'est un acide bibasique et une base secondaire, le chlorhydrate chauffé avec de l'acide sulfurique étendu donne la γ-picoline, d'où l'on a conclu qu'il représentait l'acide γ-picoline-dicarbonique; chauffé avec SO^4H^2 concentré, il donne de la méthylpyridine.

L'acide cincholœponique traité par le permanganate de potassium subit une oxydation qui rappelle la précédente; il perd un atome de carbone à l'état de CO^2, laissant l'acide lœponique; celui-ci se trouve également dans les produits d'oxydation de la cinchonine, du cinchène et du méroquinène (Königs). Il constitue, comme l'acide précédent, un dérivé dicarboxylé, et une base secondaire fusible à 240°, l'oxydation du méroquinène ayant porté sur les chaînons latéraux.

La nitrosamine fond à 167°-168° :

$$C^8H^{13}AzO^4 + 3O = \underbrace{C^7H^{11}AzO^4}_{\text{Acide lœponique.}} + CO^2 + H^2O.$$

L'acide lœponique a été considéré comme l'acide hexahydrocinchoméronique. En effet, l'acide cinchoméronique éthérifié et hydrogéné par le sodium et l'alcool donne un hydrodérivé

qui, chauffé avec de la potasse et de l'eau en petite quantité, se transforme en acide lœponique fusible à 240°, et identique au précédent.

Ainsi donc, en partant du méroquinène, et par éliminations successives de deux atomes de carbone, qui appartiennent à un groupe $CH^2 - CO^2H$, on arrive à l'acide lœponique ou hexahydrocinchoméronique en passant par l'acide cincholœponique. La formule de l'acide lœponique étant connue, on remonte facilement au méroquinène et l'on peut représenter les diverses transformations par les trois schémas suivants :

CH — CH² — CO²H	CH-CH²-CO²H	CH — CO²H
CH² CH — CH = CH²	CH² CH — CO²H	CH² CH — CO²H
CH² CH²	CH² CH²	CH² CH²
AzH	AzH	AzH
Méroquinène.	Acide cincholœponique.	Acide lœponique.

Action de la phénylhydrazine sur la cinchonine. Cinchotoxine. — La cinchonine ne s'unit pas à la phénylhydrazine, mais son iodométhylate est, d'après von Miller et Rohde, susceptible de donner une hydrazone. Comme nous l'avons établi plus haut, la cinchonine contient un hydroxyle et partant un groupe COH; dès lors on a admis, pour expliquer ce résultat, une transposition de l'atome d'hydrogène hydroxylé; cette transposition s'effectue, en effet, sur l'atome d'azote, de tertiaire il devient secondaire, ainsi qu'il arrive pour l'α-oxypyridine : les auteurs ont préparé, outre l'hydrazone et l'oxime, des dérivés substitués à l'azote qui établissent ainsi le caractère secondaire de l'un d'eux; mais il restait à établir la nature de la fonction aldéhydique : oxydée, elle perd un atome de carbone sous forme de CO^2; on en déduit que le groupe COH est compris entre deux radicaux, soit $CH^2 - COH - CH^2$; enfin, la cinchotoxine oxydée par le mélange chromique donne, outre l'acide cinchoméronique, du méroquinène et les acides cincho-

lœponique et lœponique, réactions qui viennent fixer la position du groupe CO H.

Constitution de la cinchonine. — En réunissant l'ensemble des données précédentes, tenant compte de la scission de la molécule cinchonique en deux groupements, sous l'influence des oxydants, dont l'un conduit à l'acide cinchoméronique directement, le second au méroquinène et aux acides cincholœponique et lœponique ou hexahydrocinchoméronique; en outre, de ce fait que l'hydroxyle est transformable en dérivé cétonique et que l'atome d'hydrogène doit se porter sur l'azote du noyau par une transposition qui rappelle le passage de l'oxypyridine α en pyridone, on arrive à la formule de constitution suivante pour la cinchonine :

```
                                   CH
                                  /|\
                              CH²  CH²  CH — CH = CH²
                               |    |    |
(C⁹H⁶Az) — CH² — COH  CH²  CH²
                                  \|/
                                   Az
```

Cinchonine.

Cinchotine ou hydrocinchonine. — Cette base, découverte par Caventou et Willm et étudiée par Hesse, Skraup, Königs, fait partie des hydrobases accompagnant le sulfate de quinine commercial, et qui ont la propriété de résister au permanganate de potassium; elle a pour formule $C^{19}H^{24}Az^{2}O$, elle cristallise en prismes fusibles à 268°, et constitue une base bitertiaire; soumise aux réactifs déjà indiqués, elle donne un chlorure $C^{19}H^{23}AzCl$, que la potasse alcoolique transforme en déhydrocinchène qui, hydrolysé par l'acide phosphorique aqueux, se dédouble en lépidine et cincholœpone ou déhydroméroquinène (Königs) $C^{9}H^{17}AzO^{2}$, qui, de même que le méroquinène, est acide monobasique et base secondaire; une oxydation mé-

nagée élimine un atome de carbone et laisse l'acide cincholœponique, correspondant à l'acide lœponique, c'est-à-dire base secondaire et acide bibasique; ce qui distingue les composés de la cinchotine est le caractère des dérivés saturés; sous ce rapport, ils ne reproduisent pas les réactions du méroquinène et de ses dérivés, mais, abstraction faite de ce point, le parallélisme est complet.

Quinine. — La quinine diffère de la cinchonine par un groupe méthoxyle, l'existence du méthyle est mise en évidence par la saponification iodhydrique. Grimaux et Arnaud ont complété cette indication en effectuant le passage de la eupréine, cinchonine dihydroxylée, à la quinine, par méthylation. La quinine est bitertiaire et donne un diiodométhylate et deux monoiodométhylates isomériques (Claus et Mallmann, Skraup, Koneck); elle possède un hydroxyle, ainsi que le montrent les éthers benzoïque ou acétique.

Le perchlorure de phosphore donne un dérivé chloré analogue à celui de la cinchonine, le chlorure de quinine, qui, traité par la potasse alcoolique, perd HCl et laisse le quinène $C^{10}H^{22}Az^2O$.

Le quinène hydrolysé par l'acide phosphorique aqueux engendre du méroquinène et la paraméthoxylépidine, montrant par là que le groupe COH du méroquinène et le méthoxyle sont dans deux noyaux différents (Königs). Oxydée par le mélange chromique, la quinine donne l'acide cincholœponique et l'acide quinique (Skraup); ce dernier n'est autre que le paraméthoxylé de l'acide cinchoninique; enfin, en agissant à chaud, le permanganate conduit à l'acide cinchoméronique et α-carbocinchoméronique, c'est-à-dire que le parallélisme entre la cinchonine et la quinine est complet.

Constitution de la quinine. — Elle découle de celle de la cinchonine, mais il convient de tenir compte de la présence

d'un méthoxyle et de ce fait que ce dernier se trouve dans le noyau différent de celui qui engendre le méroquinène, et qu'elle donne la paraméthoxylépidine

```
                                        H
                                        |
                                        C
                                       /|\
                                 CH² CH² CH — CH = CH²
                                  |   |   |
C⁹H⁵Az(CH³O) — CH² — COH CH² CH²
                                       \|/
                                        Az
```

Quinine.

ALCALOÏDES DES STRYCHNOS.

Ces alcaloïdes sont au nombre de trois : la strychnine, la brucine et la curarine; le mieux étudié est la strychnine : encore les données actuelles ne permettent d'établir aucune formule probable.

La strychnine $C^{21}H^{22}Az^2O^2$ est une base diazotée tertiaire, contenant 2 atomes d'oxygène; elle serait susceptible de donner un dérivé mono-acétylé, ce qui établirait la fonction d'au moins 1 des 2 atomes d'oxygène; quant au dérivé diacétylé son existence, bien que signalée, paraît ne pas répondre aux faits. Le second atome d'oxygène est sous forme de CO, ce qui se déduit de la formation par hydrolyse d'un composé acide qui doit être rangé vraisemblablement dans la catégorie des bétaïnes (Tafel).

Les deux atomes d'azote sont tertiaires; cependant, à l'inverse de la quinine, la strychnine est monacide, un des atomes d'azote est considéré comme lié au groupe CO sous forme de $= Az - CO -$ (Tafel).

Les agents oxydants transforment d'abord la strychnine en oxystrychnine, tel le ferricyanure (Beckurts); tandis que le permanganate de potassium, l'acide chromique donnent l'acide strychnique (Hanriot) $C^{11}H^{11}AzO^{3}$, et un autre acide $C^{16}H^{18}Az^{2}O^{4}$, formé avec perte de CO^{2} (Haussen). L'acide azotique donne la cacostrychnine et, ultérieurement, de l'acide picrique et un dérivé quinoléique (Tafel).

La fusion potassique engendre de la quinoléine, de la β-picoline, de la lutidine, de l'indol, du skatol et du cabazol, indice probable de la présence d'un noyau aromatique.

La strychnine, au contact de la soude alcoolique, fixe 1 molécule d'eau (Lœbisch, Schoop, Tafel) et donne le strychnol $C^{21}H^{24}Az^{2}O^{3}$, corps cristallisé en aiguilles fusibles à 215°; considéré tout d'abord comme un phénol, le strychnol a été étudié par Tafel, qui a montré indirectement la présence d'un carboxyle dans ce composé. L'iodométhylate de strychnol, dissous dans l'alcool méthylique, donne un éther méthylique lorsqu'on le soumet à l'action d'un courant de HCl. Le strychnol est une base secondaire et contient un H lié à l'azote; en effet, le nitrite de sodium agissant sur sa solution acétique fournit une nitrosamine (Tafel); si l'on admet avec M. Tafel que le passage de la strychnine au strychnol rappelle celui de l'isatine à l'acide isatique, on est amené à admettre la présence d'un groupe $= Az - CO -$, et à donner au strychnol la formule suivante :

$$Az \equiv C^{20}H^{22}O \begin{cases} CO^{2}H \\ AzH \end{cases}.$$

La strychnine ne forme qu'un seul mono-iodométhylate, ce qui répond à son caractère de base monacide; traité par l'oxyde d'argent, on obtient, non l'hydrate correspondant, mais une méthylstrychnine, par suite de la fixation de 1 molécule d'eau (Tafel); le même dérivé prend naissance aussi aux dépens du strychnol, lorsqu'on traite son iodométhylate par l'oxyde d'argent. La méthylstrychnine contient 1 atome d'azote secondaire,

et Tafel la considère comme la bétaïne du strychnol; on a, en effet,

$$\begin{matrix}HO \\ CH^3\end{matrix}\!\!>\!Az \equiv C^{20}H^{22}O\!<\!\!\begin{matrix}COOH \\ AzH\end{matrix} - H^2O = CH^3 - \overset{\overbrace{\hspace{8em}}^{O}}{Az \equiv C^{20}H^{22}O\!<\!\!\begin{matrix}CO \\ AzH\end{matrix}}.$$

En hydrogénant la strychnine par HI et Ph, Tafel a éliminé 1 atome d'oxygène et fixé 4 atomes d'hydrogène; le nouveau dérivé ou désoxystrychnine est en prismes fusibles à 172°. Traitée par l'eau de baryte, la strychnine à 140° engendre, suivant Gal et Étard, la di- et la trihydrostrychnine. Des faits exposés il est difficile de tirer une formule; on sait que l'un des atomes d'oxygène est contenu sous forme de CO, relié à un azote, le second est indéterminé; il en est de même des atomes d'azote : l'un est basique, le rôle du second est inconnu; ils sont cependant tous les deux tertiaires; elle renferme les éléments d'un noyau aromatique; l'expression qui résume ces connaissances est la suivante, qui découle de la constitution admise pour le strychnol :

$$\underbrace{Az \equiv C^{20}H^{22}O\!<\!\!\begin{matrix}CO \\ | \\ Az\end{matrix}}_{\text{Strychnine.}}$$

ALCALOÏDES DE L'OPIUM.

Le nombre d'alcaloïdes retirés de l'opium s'élève à l'heure actuelle à 21; parmi toutes ces bases, six se trouvent en quantité notable parfois abondante (morphine), ce qui explique que les recherches aient été limitées à ces composés. Ces six sont :

Morphine.............	$C^{17}H^{17}AzO\langle^{OH}_{OH}$
Codéine..............	$C^{17}H^{17}AzO\langle^{OH}_{OCH^3}$
Thébaïne.............	$C^{17}H^{15}AzO\langle^{OCH^3}_{OCH^3}$
Papavérine............	$C^{16}H^{9}Az(O.CH^3)^4$
Narcotine.............	$C^{19}H^{14}AzO^4(O.CH^3)^3$
Narcéine..............	$C^{20}H^{18}AzO^5(O.CH^3)^3$

Morphine $C^{17}H^{17}AzO(OH)^2$. — La morphine n'a pas été par elle-même l'objet de nombreux travaux relatifs à sa constitution ; tous les efforts se sont tournés du côté de la codéine, son éther monométhylique. Ces deux bases contiennent d'ailleurs le même groupement $C^{17}H^{17}AzO$. Cependant les deux bases semblent différer par autre chose qu'un méthyle substitué à l'hydrogène de l'hydroxyle. La morphine est éminemment oxydable, et cette propriété ne se trouve pas dans la codéine ; de plus, le passage de la morphine à la codéine ne s'effectue qu'avec des rendements insignifiants, malgré des recherches approfondies (von Peckmann). Vongerichten considère les deux alcaloïdes, outre cette circonstance que l'un représente le dérivé méthylé de l'autre, comme des stéréo-isomères.

Sur les 3 atomes d'oxygène faisant partie de la molécule de la morphine, deux sont contenus sous forme de (OH); en effet, Beckett et Wright, Hesse, Pollstroff, ont préparé des dérivés diacétylés et dibenzoylés, sans pouvoir éthérifier le troisième atome ; celui-ci se trouve dans la molécule à l'état de CO compris dans un groupe amidé, ainsi qu'il arrive pour l'acide urique.

En effet, soumise à l'action simultanée du zinc et de l'anhydride acétique, la morphine fournit un dérivé triacétylé, en paillettes blanches fusibles à 155° (H. Causse). Oxydée par l'acide iodique, elle perd 1 atome de carbone à l'état de CO^2,

et se conduit comme l'acide urique qui donne une réaction entièrement parallèle (H. Causse).

Traitée par les oxydants faibles, ferricyanure, permanganate étendu, elle donne de la pseudomorphine

$$2(C^{17}H^{19}AzO^{3}) = C^{34}H^{36}Az^{2}O^{6} + H^{2}O.$$

Les oxydants énergiques, tels que l'acide azotique monohydraté, oxydent la morphine (Mayer, Chastaing) et conduisent à des acides considérés comme polybasiques, mais qui sont encore peu étudiés; par oxydation nitreuse, on arrive à l'acide picrique (Chastaing).

L'eau seule agissant en vase clos à 180°-200° dédouble la morphine en donnant de la méthylamine (H. Causse); chauffée avec des solutions concentrées et alcooliques de potasse ou de soude, il se forme à côté d'un composé ternaire non étudié, de l'oxéthylméthylamine (Skraup, Weigmann)

$$CH^{3}.H - Az.C^{2}H^{4}.OH,$$

résultat obtenu presque simultanément par Knorr, mais par un autre procédé.

La morphine constitue une base tertiaire et contient un méthyle lié à l'azote; l'existence est mise en évidence par le dédoublement des iodométhylates et la méthode d'Herzig et Meyer.

Enfin, elle donne avec le brome des dérivés de substitution (H. Causse); l'un d'eux, la tétrabromomorphine fondue avec la potasse fournit du phénol, tandis que, d'après Barth et Weidel, la morphine conduirait à l'acide protocatéchique.

L'ensemble des faits relatifs à la triacétylisation, à l'existence d'un groupe CO, et à son dédoublement par l'eau, peut être représenté par le schéma suivant, qui résume nos connaissances sur la morphine, abstraction faite des produits de dédoublement

obtenus par la méthode d'Hoffmann :

$$C^{14}H^{12}(OH)(OH)\left\langle \begin{array}{l} CH^2-CO \\ \qquad\quad | \\ ------Az-CH^3 \end{array}\right.$$

Codéine. — Les recherches concernant la constitution de la codéine et partant de la morphine sont limitées à l'application directe ou indirecte de la méthode d'Hoffmann.

Vongerichten et Schrötter, les premiers, dédoublèrent l'iodométhylate de codéine en deux produits : l'un azoté, le second privé d'azote ; la base fut considérée par ces chimistes comme de la triméthylamine ; ils signalaient cependant la présence d'un gaz absorbable par le brome, qu'ils envisagèrent comme de l'éthylène ; plus tard, Hesse obtint, à côté de la triméthylamine, le même gaz éthylène ; Knorr montra que l'éthylène provenait de la décomposition d'une base particulière, l'oxéthylméthylamine ; ce résultat fut confirmé presque immédiatement par Skraup et Weigmann. Mais nos connaissances sur le produit ternaire sont beaucoup plus limitées ; considéré comme dérivé du phénanthrène parce qu'il donne ce carbure à la distillation zincique et comme dérivé acétonique parce qu'il réduit le nitrate d'argent, sa constitution n'est pas établie avec certitude, bien que Vongerichten ait obtenu de l'acide diphénique par oxydation du phénanthrène, provenant de la distillation zincique ; toutefois, il contient les deux hydroxyles de la morphine ; le troisième atome d'oxygène reste dans le produit azoté.

Dédoublement de la codéine. — Vongerichten et Schrötter ont pris pour point de départ les bases préparées par Grimaux, c'est-à-dire la codéine, la codéthyline, la méthocodéine (méthylmorphiméthine de Hesse) et ont soumis ces dérivés à la réaction d'Hoffmann.

La codéine est unie à l'iodure de méthyle ; l'iodhydrate, transformé par l'oxyde d'argent en hydrate, est distillé, la mé-

thocodéine résultant de ces traitements fixe une nouvelle molécule d'iodure de méthyle; l'iodhydrate distillé après transformation en hydrate, est scindé d'après la réaction suivante :

$$\underbrace{CH^3O - C^{17}H^{17}O^2 = Az \begin{cases} CH^3 \\ CH^3 \\ OH \end{cases}}_{\text{Méthylhydrate de codéine.}} = \underbrace{CH^3O - C^{14}H^{17}O}_{\text{Dérivé phénanthrénique.}} + Az \begin{cases} C^3H^7 \\ CH^3 \\ CH^3 \end{cases} + H^2O.$$

Quelques années après Vongerichten, en collaboration avec O. Fischer, reprit la même question, mais en opérant avec la diacétylmorphine iodométhylée; le résultat a été le même, le dédoublement donna un dérivé phénanthrénique et une base sur l'origine de laquelle on n'était pas entièrement fixé; en effet, l'iodométhylate de diacétylmorphine chauffé avec de l'acétate d'argent

$$C^{17}H^{17}O(C^2H^3O^2)^2 \equiv Az \begin{cases} CH^3 \\ I \end{cases} + C^2H^3O^2Ag + (C^2H^3O)^2O$$
$$= C^{14}H^8(C^2H^3O^2)^2 + C^4H^{11}Az + AgI + 3C^2H^4O^2,$$

en présence d'anhydride acétique, est décomposé, avec formation de diacétoxyphénanthrène fusible à 157° et une base, probablement l'éthyldiméthylamine. La nature de la base a été mise en évidence par les travaux de Knorr. La méthylmorphinétine, chauffée d'abord avec de l'anhydride acétique pendant longtemps, se dédouble en méthoxyphénanthrène et oxéthyldiméthylamine

$$C^{19}H^{23}AzO^3 = C^{14}H^8 \begin{cases} OCH^3 \\ OH \end{cases} + Az \begin{cases} CH^2 - CH^2OH \\ (CH^3)^2 \end{cases}.$$

Ultérieurement, Knorr a obtenu le même dédoublement par l'acide chlorhydrique gazeux : on dispose sur le fond d'un vase

d'Erlenmeyer, en couche mince, 10gr de méthylmorphimétine, on chauffe à 180° et l'on fait arriver lentement HCl, on maintient le courant gazeux jusqu'à cessation de dégagement de bulles; après refroidissement, on trouve une masse sirupeuse, qui est reprise par l'anhydride acétique; on distille la majeure partie de l'anhydride et l'on reprend par l'eau; des flocons se séparent, on les cristallise dans l'alcool; ils fondent alors à 157°, répondent à la formule $C^{18}H^{14}O^{4}$, et représentent le diacétoxyphénanthrène de Vongerichten et O. Fischer. De la solution aqueuse, on isole la base sous forme de chloroplatinate, d'où l'on régénère la base. C'est un liquide bouillant à 128°-130° et qui a été identifié avec l'oxéthyldiméthylamine de Ladenburg, préparée par l'action de la chlorhydrine éthylénique sur la diméthylamine

$$Az \begin{cases} (CH^3)^2 \\ CH^2 - CH^2OH \end{cases}$$

Si l'on remarque que le produit soumis à l'action de HCl est la méthylmorphimétine, on en conclut que la codéine et la morphine, si elles étaient dédoublables directement, donneraient l'oxéthylméthylamine

$$Az \begin{cases} CH^3 \\ H \\ CH^2 - CH^2.OH \end{cases}$$

Dans ces derniers temps, Vongerichten est revenu sur les iodométhylates de morphine et sur leurs hydrates, il a observé que ceux-ci se conduisaient comme des bétaïnes phénoliques, et subissaient une transposition moléculaire.

Le méthylhydrate de bromodiacétylmorphine, bouilli avec de l'eau, se change en acétate de méthylhydrate de bromomonacétylmorphine; il en est de même pour le dérivé chloré de la codéine.

Le seul fait saillant relatif au dédoublement de la morphine et de la codéine ressort des recherches de Knorr; l'auteur a cru

pouvoir arriver à une formule de constitution assez inattendue : nous reproduisons ses conclusions.

Des faits antérieurement connus et des résultats que nous venons de décrire, nous pouvons tirer les conclusions suivantes qui permettent d'établir une formule rationnelle pour la morphine.

La morphine est une base tertiaire.

La morphine contient un méthyle lié à l'azote.

Dans la méthocodéine, deux méthyles sont reliés à l'azote; en conséquence, on ne peut s'expliquer la transformation de la codéine en méthocodéine que par la rupture d'une chaîne fermée contenant au nombre de ses termes l'azote de la morphine.

La morphine contient un noyau phénanthrénique, qui, en raison de la teneur élevée en carbone, doit être en partie réduit.

La méthocodéine traitée par l'anhydride acétique se décompose nettement en β-oxyéthyldiméthylamine et un dérivé phénanthrénique, la liaison doit être une liaison éthérée, et ne peut se faire que par l'oxygène de l'oxyéthyldiméthylamine.

La morphine contient un hydroxyle phénolique, un autre alcoolique; le troisième atome est indifférent et sert probablement de liaison.

L'hydroxyle alcoolique conserve son caractère dans la méthocodéine, et n'apparaît comme phénolique qu'après la décomposition de la méthocodéine. S'appuyant sur ces données dont quelques-unes et même la principale, le rôle du troisième atome d'oxygène, servent de liaison, Knorr rapproche la morphine des oxazines et, généralisant, englobe les alcaloïdes voisins; il suppose qu'ils contiennent le noyau oxazinique

O
CH^2 CH^2
CH^2 CH^2
AzH

ce qui conduit, pour la morphine, à la formule de constitution suivante :

```
                     CHOH      O
                    /    \    / \
                   /      CH    CH²
        C¹⁰H⁵OH               |
                   \      CH    CH²
                    \    /   \  /
                     CH²     AzCH³
```

qui rend compte du dédoublement en β-oxyéthylamine et dérivé du phénanthrène.

M. Vis a attaqué ces conclusions sans apporter d'autres faits que des conceptions théoriques ; il prétend : 1° que la morphine n'est pas un dérivé du phénanthrène, mais que celui-ci se forme par des réactions secondaires ; 2° que la morphine a une constitution analogue à la papavérine et représente un dérivé phénylisoquinoléique du méthane.

Quoi qu'il en soit, la formule de Knorr est incompatible avec l'existence d'un dérivé triacétylé ; en outre, ce fait que les oxydants séparent un atome de carbone sous forme de CO^2 montre que le troisième atome d'oxygène, considéré comme servant de liaison, est contenu sous forme de CO.

Nous avons vu que toutes les décompositions des dérivés méthylés et éthylés de la morphine et de la codéine conduisaient invariablement à un composé ternaire $C^{14}H^{10}O^2$ rattaché au phénanthrène par le fait que la distillation de ce corps avec la poudre de zinc engendre le carbure cité ; sous ce rapport, nos connaissances sont incomplètes. Vongerichten en a repris l'étude. L'iodométhylate de bromométhylmorphine conduit à un corps cristallisé, le bromométhylmorphinol $C^{15}H^9BrO$, qui, oxydé par l'acide chromique, donne une substance en aiguilles brunes ; celui-ci chauffé avec HI est saponifié et laisse le morphinol $C^{14}H^7O.OH$, qui fond à 135° et donne un dérivé monoacétylé fusible à 133°-134° ; la nature du second atome d'oxygène est

indéterminée; cependant il ne fait partie ni d'un groupe CO ou COH aldéhydique ou cétonique; la phénylhydrazine et l'hydroxylamine ne forment ni hydrazone ni oxime. Il est probable que, comme la morphine, il donnerait un éther diacétique sous l'influence du zinc de l'anhydride acétique et de l'acétate de soude.

Thébaïne $C^{19}H^{21}AzO^3$. — Les travaux concernant la constitution de la thébaïne ont principalement porté sur les produits de dédoublement qui accompagne l'application de la méthode d'Hoffmann à cet alcaloïde. Avant d'entrer dans le détail de cette étude, nous indiquerons rapidement quelques points essentiels.

La thébaïne contient deux méthyloxyles; en effet, sous l'influence de l'acide chlorhydrique concentré, elle donne $2CH^3Cl$ et de la morphothébaïne $C^{17}H^{15}AzO(OH)^2$ (Havord); celle-ci cristallise en prismes fusibles à 190°-191° et contient deux hydroxyles libres qui peuvent être éthérifiés; traitée par le perchlorure de phosphore, la thébaïne n'engendre pas de dérivé d'éther chlorhydrique; on en conclut qu'elle ne contient pas d'hydroxyle libre (Hesse); ainsi donc, comme pour la morphine, sur trois atomes d'oxygène, deux sont hydroxylés, le troisième est indéterminé.

L'azote de la thébaïne est lié à un méthyle, mais Hesse ayant traité la thébaïne par l'acide chlorhydrique étendu, a obtenu un nouveau composé qui est une base secondaire, la thébénine $C^{18}H^{19}AzO^3$; elle prend naissance, ainsi que l'a établi ultérieurement Freund, par saponification et transposition et contient un hydroxyle libre qui peut être éthérifié par l'anhydride acétique; avant que ces faits fussent connus, Roser avait déduit de la formation de la thébénine l'existence dans la thébaïne de deux méthyles liés à l'azote. Partant de la formule de Roser pour la thébaïne supposée exacte $(CH^3O)^2C^{15}H^9OAz(CH^3)^2$, Freund en avait déduit pour la thébénine la formule suivante :

$$(CH^3O)(OH).C^{15}H^9OAz(CH^3)^2;$$

mais l'ayant combinée à l'iodure de méthyle, il obtint un iodo-méthylate que la potasse dédouble en thébénol et triméthylamine; en remplaçant CH^3I par C^2H^5I, il se forma, au dédoublement, non la base, prévue par la formule précédente

$$Az\begin{cases}(CH^3)^2\\ C^2H^5\end{cases},$$

mais

$$Az\begin{cases}(C^2H^5)^2\\ CH^3\end{cases};$$

ce qui implique la présence d'un H libre à l'azote comme le montrent les formules suivantes dues à Freund :

$$\underbrace{\begin{matrix}CH^3O\\ CH^3O\end{matrix}\Big\rangle C^{16}H^{12}O = Az - CH^3}_{\text{Thébaïne.}} \qquad \underbrace{\begin{matrix}CH^3O\\ OH\end{matrix}\Big\rangle C^{16}H^{11}O - Az.H.CH^3}_{\text{Thébénine.}}$$

L'iodométhylate de thébaïne, chauffé avec de l'acétate d'argent et de l'anhydride acétique, se dédouble en acétylthébaol et diméthyloxéthylamine identique avec celle que Knorr a obtenu de la morphine, et dont le sel d'or fond à 145°-147°.

Traitée par l'anhydride acétique, elle est scindée en acétylthébaol et méthyloxéthylamine $AzH - (C^2H^4OH) - CH^3$ (Freund.)

Thébaol $C^{16}H^{14}O^3$. — Ce phénol, obtenu par saponification des dérivés acétylés, est en cristaux fusibles à 94°, et représente probablement le diméthoxyphénanthrol $(CH^3O)^2 = C^{14}H^7OH$.

Acétylthébaol. — Corps cristallisé fusible à 118°-122°; oxydé par l'acide chromique en liqueur acétique, il donne l'acétylthébaolquinone en aiguilles fusibles à 203° qui, par élimination d'un groupe acétyle, conduit à la thébaolquinone $(CH^3O)^2 = C^{14}H^5O^2.OH$. Comme la phénanthrènequinone, il se condense avec l'orthotoluylène-diamide pour engendrer une phénanthrazine en aiguilles fusibles à 192°.

Ces faits établissent les liens qui relient la morphine à la

thébaïne; cependant le produit non azoté de la thébaïne contient trois atomes d'oxygène, tandis que le dérivé de la morphine et de la codéine en contient deux.

Papavérine $C^{20}H^{21}AzO^{4}$. — La papavérine a été étudiée par Goldsmieth; sous l'influence de l'acide iodhydrique, elle dégage quatre molécules de $CH^{3}I$; d'autre part, elle ne contient pas d'hydroxyle; les quatre atomes d'oxygène sont donc méthoxylés; l'atome d'azote est tertiaire; à 130°, HCl concentré la dédouble en donnant de l'homopyrocatéchine.

Par fusion potassique, on obtient de la diméthylhomopyrocatéchine, de l'acide pyrocatéchique, de l'acide vératrique et une base $C^{11}H^{11}AzO^{2}$.

Oxydée par le permanganate de potassium, elle fournit les acides vératrique, α-carbocinchoméronique, métahémipinique, papavérique, l'amide de l'acide hémipinique.

La base $C^{11}H^{11}AzO^{2}$ est un dérivé de l'isoquinoléine. Goldsmieth, l'ayant oxydée a obtenu, outre l'acide cinchoméronique, un acide particulier auquel il donna le nom d'acide métahémipinique; il fond à 174°-175° et contient deux carboxyles et deux méthoxyles $C^{6}H^{2}(CH^{3}O)^{2}.(CO^{2}H)^{2}$, ceux-ci voisins, ainsi que le montre la fusion potassique, qui donne de la pyrocatéchine, et la transformation du sel monoammoniacal en imide; l'existence, parmi les produits d'oxydation, de la métahémipinimide, formée par une réaction analogue à celle qui transforme l'isoquinoléine en phtalmide, fait de la base $C^{11}H^{11}AzO^{2}$ un dérivé diméthoxylé de l'isoquinoléine.

La papavérine contient un groupe CH^{2}; oxydée, elle se transforme en une base cétonique, la papavéraldine $C^{20}H^{19}AzO^{5}$, en cristaux fusibles à 205°. Elle s'unit à la phénylhydrazine et à l'hydroxylamine pour donner des oximes stéréoisomériques étudiés par Hirsch; l'une fond à 235°, l'autre à 255°; celle-ci, réduite, donne la papavéraldylamine, fusible à 80°-85°.

Acide papavérique $C^{16}H^{13}AzO^{7}$. — C'est un acide à fonc-

tion mixte, cétone, acide bibasique, deux fois méthoxyle; Goldsmieth a étudié l'action de l'iodure de méthyle à 100° sur l'acide papavérique; il a isolé trois dérivés : A, B, C.

A est en tables jaunes, fusibles à 192°-194°, et répond à la formule $C^{17}H^{15}AzO^{4}$.

B est en aiguilles blanches fusibles à 195°-197°.

C est également cristallisé et fond à 122°-124°; il représente l'éther diméthylique de l'acide papavérique.

B est un éther monoéthylique, susceptible d'exister sous deux modifications.

A est un éther méthylique, méthylé à l'azote.

En réunissant l'ensemble des données précédentes, on arrive pour la papavérine à la formule de constitution suivante, qui en fait un dérivé isoquinoléique :

CH^3O
CH^3O Az
OCH^3
CH^2 — OCH^3

Narcotine $C^{22}H^{23}AzO^{7}$. — La narcotine est une base tertiaire qui contient trois méthoxyles; par saponification, elle fournit la diméthylnarcotine, la méthylnarcotine et la nornarcotine; l'eau à 140° la dédouble en acide opianique $C^{10}H^{10}O^{5}$ et hydrocotarnine $C^{12}H^{15}AzO^{3}$; l'hydrogène naissant la scinde en méconine et hydrocotarnine, les oxydants faibles en acide opianique et cotarnine.

Cotarnine $C^{12}H^{15}AzO^{4}$. — Wöhler d'une part et Anderson de l'autre ont obtenu par oxydation de l'acide apophyllénique, que Vongerichten a dédoublé en acide cinchoméronique et CH^3Cl; l'acide apophyllénique fut d'abord considéré comme un éther méthylique de l'acide cinchoméronique; cependant il ne reproduisait pas les réactions d'un éther, et Vongerichten le classa dans les bétaïnes; Roser, en effectuant la synthèse de

l'aeide apophyllénique par l'aetion du chlorure de méthyle sur l'acide einehoméronique et transformation ultérieure en hydrate, montra le earactère de bétaïne inhérent à eet aeide, qui devient

$$\begin{array}{l} CO^2H - C^5H^3 \equiv Az - CH^3 \\ \quad\quad\quad | \quad\quad\quad\quad | \\ \quad\quad\; CO \;——\; O \end{array}$$

La eotarnine est une base seeondaire qui, soumise à la réaetion d'Hoffmann, est seindée en eotarnone et triméthylamine (Roser).

Cotarnone $C^{11}H^{10}O^4$. — Contient une fonetion aldéhydique. En effet, elle donne une oxime; le permanganate transforme la cotarnone en aeide cotarninique; eelui-ci fournit un anhydride, des sels bimétalliques, un éther diméthylé; il est done dicarboxylé; il contient en outre un méthoxyle, et l'aeide ehlorhydrique le transforme en aeide gallique avee perte de CO^2.

Roser envisage l'aeide eotarninique comme un dérivé méthylméthylène-trioxyphtalique; la eotarnone et la cotarnine ont les formules suivantes :

$$\begin{array}{l} CH^3O \searrow \\ CH^2O^2 \nearrow \end{array} C^6H^2 \begin{array}{l} \nearrow CH = CH^2 \\ \searrow CHO \end{array}$$

Cotarnone.

$$\begin{array}{l} CH^3O \searrow \\ CH^4O^2 \nearrow \end{array} C^6H^2 \begin{array}{l} \nearrow CH^2 - CH^2 - AzH - CH^3 \\ \searrow CHO \end{array}$$

Cotarnine.

Liebermann a eherché à préparer synthétiquement la nareotine par l'union de l'aeide opianique avec la eotarnine ou l'hydrocotarnine; le résultat a été un isomère de la narcotine, l'isonareotine.

ALCALOÏDES DES RENONCULACÉES.

La famille des Renonculacées fournit deux alcaloïdes, la staphysagrine $C^{22}H^{23}AzO^5$, corps amorphe insoluble dans l'eau, accompagnant la delphine, alcaloïde peu connu, et l'hydrastine extraite de l'*Hydrastis canadensis,* qui a été l'objet de nombreuses recherches, ayant eu pour résultat immédiat de rapprocher cette base de celles de l'opium et particulièrement de la narcotine.

L'hydrastine a pour formule $C^{21}H^{21}AzO^6$ (Freund et Will, Eykman), elle est cristallisée et fond à 132°; elle contient deux méthoxyles (Freund), ce qui fixe la nature de deux atomes d'oxygène : l'azote est lié à un méthyle; et la base est tertiaire.

Soumise à l'action du bioxyde de manganèse et de l'acide sulfurique, elle est décomposée en acide opianique et hydrastinine $C^{11}H^{13}AzO^3$.

L'hydrastinine se présente en aiguilles fusibles à 116°-117°; elle donne avec la phénylhydrazine une hydrazone, avec l'hydroxylamine une oxime; elle contient donc un groupe aldéhydique ou cétonique CO ou COH, les deux autres atomes d'oxygène sont combinés à un résidu CH^2 sous forme de $CH^2\begin{matrix}\diagup O\\ \diagdown O\end{matrix}$, comme dans le pipéronal ou aldéhyde méthylène-protocatéchique, ainsi que nous le verrons ultérieurement; l'atome d'azote est secondaire; en effet, on a obtenu des dérivés acétylés, benzoylés substitués à l'azote et une nitrosamine (Freund); enfin, elle contient simultanément un méthyle également lié à l'azote; ces faits indiquent que la chaîne est ouverte au voisinage de cet élément et probablement de la fonction aldéhydique. L'hydrastinine s'unit à deux molécules d'iodure de méthyle; l'iodométhylate de méthylhydrastinine est

scindé, au contact des alcalis, en triméthylamine et un composé à fonction aldéhydique : l'hydrastal $C^{10}H^{8}O^{3}$, fusible à 79°; celui-ci, oxydé par le permanganate de potassium, est transformé en acide hydrastique avec perte d'une molécule de CO^{2}, indice de la présence d'un groupe $CH = CH^{2}$.

L'acide hydrastique $C^{9}H^{6}O^{6}$ fond à 175°; il est bibasique comme le montrent les sels et les éthers; de plus, les deux carboxyles sont en ortho; l'ammoniaque alcoolique le transforme en hydrastimide, ce qui fixe la nature de 4 atomes d'oxygène sur 6; mais, chauffé avec HCl concentré ou du perchlorure de phosphore, il perd un groupe CH^{2} comme le pipéronal et donne l'acide norméta-hémipinique (Freund, Rossin). Enfin, l'acide azotique le transforme en méthylène-dinitropyrocatéchine; l'ensemble de tous ces faits conduit à envisager l'acide hydrastique comme l'éther méthylénique de l'acide dioxyphtalique 4.5 (Freund).

$$CH^{2}\begin{cases} O - \\ O - \end{cases} C^{6}H^{2} \begin{cases} - CO^{2}H \\ - CO^{2}H \end{cases}$$

Hydrohydrastinine : $C^{11}H^{13}AzO^{2}$. — Elle s'obtient en réduisant l'hydrastinine par le zinc et l'acide chlorhydrique ou encore l'amalgame de sodium; elle fond à 66° et, par oxydation ménagée, régénère l'hydrastinine.

La synthèse de l'hydrohydrastinine et partant de l'hydrastine a été réalisée par Fritsch; le pipéronal se condense avec l'aminoacétal, sous l'influence de l'acide sulfurique : il se forme un dérivé de l'isoquinoléine, le méthylène-dioxy-isoquinoléine, qui s'unit à l'iodure de méthyle pour donner un iodométhylate que l'hydrogène naissant convertit en iodhydrate d'hydrohydrastinine ou méthylène-dioxy-méthyltétrahydroisoquinoléine, d'où l'on régénère la base

$$CH^{2}\begin{cases} O \\ O \end{cases} C^{6}H^{2} \begin{cases} CH^{2} - CH^{2} \\ \qquad\quad | \\ CH^{2} - Az - CH^{3}.HI \end{cases}$$

La constitution de l'acide opianique étant connue, celle de

l'hydrastine aussi, il ne reste qu'à déterminer le lieu de la combinaison de ces deux dérivés; on admet qu'elle s'effectue par l'intermédiaire de la fonction aldéhydique de l'hydrastinine et de l'acide opianique; cette dernière fonction ne se retrouve pas en effet dans l'hydrastine : néanmoins cette hypothèse manque de confirmation synthétique.

BERBÉRINE

La berbérine a été découverte par Chevallier et Pelletan, qui l'ont retirée de l'écorce du clavalier; on l'a trouvée également dans le *Berberis vulgaris*, l'*Hydrastis canadensis*, le *Coptis tecta* et dans diverses plantes.

La berbérine a pour formule $C^{20}H^{17}AzO^4$; elle cristallise en aiguilles qui contiennent de 4 à 6 molécules d'eau, fusibles à l'état anhydre à 120°. L'action du perchlorure de phosphore, qui est sans résultat, indique l'absence du groupe OH; elle ne donne ni hydrazone, ni oxime, par conséquent ne renferme ni fonction aldéhydique ou cétonique; la méthode de Zeisel indique la présence de deux métoxyles, et nous verrons ultérieurement qu'elle conduit, par oxydation, à un acide pipéronylique, et contient alors le groupement $CH^2\langle{}^{O}_{O}$, analogue à celui de l'hydrastine; enfin l'azote est tertiaire. Oxydée par l'acide azotique, elle donne l'acide berbéronique (ou β-γ-α'-pyridine tricarbonique).

L'action du permanganate, étudiée d'abord par Smith qui isola les acides hémipinique et hydrastique, a été reprise par Perkin. Du produit de l'oxydation, ce chimiste a retiré les composés suivants :

Oxyberbérine	$C^{20}H^{17}AzO^5$
Dioxyberbérine	$C^{20}H^{17}AzO^6$
Berbéral	$C^{20}H^{17}AzO^7$
Acide anhydroberbérilique	$C^{20}H^{17}AzO^8$
» bérilique	$C^{20}H^{15}AzO^8$
» berbérilique	$C^{20}H^{15}AzO^9$

De tous ces dérivés, un seul a été l'objet de recherches approfondies, le berbéral. Hydrolysé par l'acide sulfurique, il est scindé en deux composés : l'un ternaire, l'autre azoté

$$C^{20}H^{17}AzO^{7} + H^{2}O = C^{10}H^{10}O^{5} + C^{10}H^{9}AzO^{3}.$$

Le composé ternaire présente toutes les réactions de l'acide opianique ; il en diffère cependant par quelques propriétés physiques ; le point de fusion est 122°. Perkin l'a appelé *acide pseudoopianique.*

Le dérivé azoté $C^{10}H^{9}AzO^{3}$ cristallise dans l'eau en tables fusibles à 181°-182° ; c'est une base secondaire qui, au contact du nitrite de sodium et de l'acide chlorhydrique, donne une nitrosamine ; celle-ci, en présence de la soude, perd tout l'azote et donne un composé qui a été caractérisé comme l'acide oxéthylpipéronylique, et que Perkin a transformé en oxyhydrastinine à l'aide des réactions suivantes :

L'acide oxyéthylpipéronylique est traité par le perchlorure de phosphore ; il se forme un chlorure d'acide qui est également éther chloré ; au contact de l'alcool méthylique, il se forme l'éther méthylique chloré ou chloréthylpipéronylate de méthyle. Ce dernier, chauffé avec de la méthylamine, s'y unit pour former une amine qui, traitée par la potasse alcoolique, se transforme en oxyhydrastinine fusible à 97°-98° et qui diffère du composé précédent par l'absence du groupe CH^{3} à l'azote, et partant le caractère de base secondaire

$$C^{6}H^{2}\begin{cases} CH^{2}O^{2} \\ CH^{2}-CH^{2}.AzH.CH^{3} \\ CO^{2}-CH^{3} \end{cases} = C^{6}H^{2}\begin{cases} CH^{2}O^{2} \\ CH^{2}-CH^{2} \\ CO-Az.CH^{3} \end{cases} + CH^{4}O.$$

Perkin l'a appelé *noroxyhydrastinine,* et sa formule découle de la précédente

$$C^{6}H^{2}\begin{cases} CH^{2}O^{2} \\ CH^{2}-CH^{2} \\ CO-Az.H \end{cases}.$$

La constitution du berbéral se trouve établie et aussi celle de la berbérine qui contient trois atomes d'oxygène en moins, si toutefois on admet que l'union de l'acide opianique et de la noroxyhydrastinine a lieu par la fonction aldéhydique de l'acide pseudoopianique et l'azote secondaire de la noroxyhydrastinine.

NICOTINE.

La nicotine a été extraite du tabac (*Nicotiana tabacum*) par Posselt et Reimann; elle répond à la formule $C^{10}H^{14}Az^2$ (Melsens).

La nicotine est un liquide incolore, de densité 1,01; elle bout à 245°, dévie à gauche le plan de polarisation de la lumière, tandis que ses sels sont dextrogyres; c'est une base diacide et, sous ce rapport, elle rappelle les bases du quinquina, au moins la quinine et la cinchonine; elle donne deux monoiodométhylates isomériques (Pictet) et un diiodométhylate (Kekulé et von Planta); elle est donc une base bitertiaire.

Chauffée avec l'anhydride acétique ou le chlorure de benzoyle à une température élevée, elle donne un dérivé benzoylé ou acétylé à l'azote, ce qui ferait croire qu'elle est secondaire (Étard); M. Pinner a montré que, dans cette réaction, la nicotine subit une modification moléculaire qui modifie les rapports de l'un des azotes, celui qui est méthylé avec le carbone voisin. En effet, la base régénérée du dérivé acétylé ou benzoylé est secondaire, inactive et bout à 275°-278°; on la nomme *métanicotine* (Pinner). Soumise à la réaction de Herzig et Meyer, elle dégage une molécule d'iodure de méthyle; elle contient donc un groupe CH^3 lié à l'azote; cette circonstance a particulièrement contribué à modifier la formule de la nicotine, envisagée comme un dérivé hydrogéné du bipyridyle.

La nicotine fixe de l'hydrogène, pour se transformer en dihydronicotine $C^{10}H^{10}Az^2$ (Étard); dissoute dans l'alcool absolu et traitée par le sodium, elle fixe six et huit atomes d'hydrogène pour engendrer l'hexahydronicotine $C^{10}H^{20}Az^2$

(Liebrecht), corps cristallisé, fusible à 30°, et l'octohydronicotine $C^{10}H^{22}Az^2$ (Blau), liquide bouillant à 259°-260°.

Oxydée par l'acide chromique, elle conduit à un acide β-pyridine-carbonique, ou acide nicotique; les agents oxydants faibles la transforment en oxynicotine $C^{10}H^{14}Az^2O$, en cristaux déliquescents que l'acide chlorhydrique change en dihydronicotine $C^{10}H^{12}Az^2$.

Avec l'oxyde mercurique, l'oxyde d'argent ou le ferricyanure de potassium, elle perd 4H et donne l'isodipyridine de Cahours et Étard, $C^{10}H^{10}Az^2$ (ou nicotyrine de Blau).

L'ensemble des résultats précédents, abstraction faite de la réaction d'Herzig et Meyer, était traduit par la formule de constitution suivante, qui fait de la nicotine une α.β-pipérydylpyridine

CH^2
H C — CH^2 CH^2
HC β C — CH α CH^2
HC CH Az — H
Az

Cette formule a été reconnue inexacte et, outre la constatation d'un méthyle à l'azote, l'étude des produits de bromuration a beaucoup contribué au changement.

La nicotine, dissoute dans l'acide acétique et traitée par le brome, donne une bromoxynicotine $C^{10}H^{11}Br^5Az^2O$ (Pinner); sous l'influence de l'eau bouillante, de l'acide sulfureux, elle perd 3Br et laisse un composé $C^{10}H^{10}Br^2Az^2O$ cristallisé, fusible à 125°, appelé *bibromocotinine;* le zinc et l'acide chlorhydrique lui enlèvent le brome et l'on obtient la cotinine $C^{10}H^{12}Az^2O$, fusible à 50°; chauffée en tube scellé à 150°-160° avec HCl concentré, la bibromocotinine perd un atome d'azote sous forme de méthylamine ($AzCH^3.H^2$), deux atomes de carbone à l'état d'acide oxalique, et laisse deux composés : l'un peu étudié, ayant pour formule $C^9H^9AzO^3$, cristallisé, fusible

à 160°, se conduisant comme un acide cétonique; l'autre, C^7H^7AzO, qui est l'acétylpyridine β ou $C^5H^4Az - C^2H^3O$.

Le bromhydrate de nicotine donne à 100°, avec le brome, la bibromoticonine $C^{10}H^8Br^2Az^2O^2$, en cristaux fusibles à 196°. La poudre de zinc en liqueur alcaline la dédouble en méthylamine et un composé acide, sirupeux, de constitution inconnue; enfin l'eau de baryte à 100° scinde nettement la bibromoticonine en acide nicotique, indice du noyau pyridique, méthylamine et acide malonique, ce qui infirme la formule précédente donnée à la nicotine (Pinner).

Constitution de la nicotine. — Nous avons montré déjà que la formule d'une β-pipérylpipéridine devait être rejetée, cependant qu'elle renfermait un noyau pyridique, et par conséquent contenant le groupement C^5H^5Az de constitution connue; il reste à établir celle du second groupe azoté dont l'union avec le précédent conduira à la nicotine.

La nicotine contient un méthyle lié à l'azote, ainsi que le prouvent la méthode d'Herzig et Meyer et le dédoublement de la bromoticonine; comme ce dédoublement est accompagné de la formation d'acide nicotique et d'acide malonique, Pinner admet que le second groupement est celui de la méthylpyrrolidine, et la formule de constitution de la nicotine devient

```
                     CH²——CH²
        CH           |      |
   HC ⁄    ＼C — CH       CH²
     |     |        ＼Az ⁄
   HC ＼   ⁄CH          |
        Az             CH³
```

Cette formule n'a pas reçu la sanction de la synthèse, mais M. Pictet a obtenu un dérivé approchant.

Le nicotate d'ammonium est déshydraté; l'amide qui en résulte, soumise à la réaction d'Hoffmann (brome en présence de NaOH), conduit à la β-aminopyridine ou 3-aminopyridine;

le mucate de cette base est distillé, l'acide mucique crée un groupe pyrrol et l'on obtient le Az-β-pyridylpyridol

3 ou β-aminopyridine. — Pyridylpyridol.

Celui-ci, traversant un tube au rouge naissant, subit une transformation moléculaire et conduit au 3 ou β-pyridyl-2 ou α-pyrrol; chauffé avec le potassium, il engendre le dérivé potassé à l'azote, que l'iodure de méthyle transforme avec addition d'un groupe CH^3I en iodométhylate de pyridylméthylpyrrol, et le composé s'est trouvé être identique avec l'iodométhylate d'isodipyridine de Cahours et Étard, ou de la nicotyrine de Blau, soit le même composé $C^{10}H^{10}Az^2$:

α.β-pyridylpyrrol. — Iodométhylate de pyridylméthylpyrrol.

ALCALOÏDES DE LA CIGUË.

On a retiré de la ciguë deux alcaloïdes, l'un oxygéné, l'autre privé de cet élément : la conicine, $C^8H^{17}Az$, et la conhydrine, $C^8H^{17}AzO$.

A côté de ces deux composés représentant les produits prin-

cipaux, on a isolé les bases suivantes, encore peu connues :

γ-conicéine	$C^8H^{15}Az$
Isoconicine	$C^8H^{17}Az$
Pseudoconhydrine	$C^8H^{17}AzO$
Méthylconicine	$C^9H^{19}Az$

Conicine $C^8H^{17}Az$. — Cette base, à laquelle on avait tout d'abord donné la formule $C^8H^{15}Az$, a été étudiée en premier lieu par Hoffmann, puis par Ladenburg, qui en a réalisé la synthèse totale. Les travaux de ces chimistes sont aujourd'hui classiques; les premiers datent de 1881, les seconds de 1886, circonstances qui nous dispensent d'entrer dans de longs détails.

La conicine est une base secondaire et contient le groupe imidogène AzH; elle donne, en effet, avec les anhydrides ou les chlorures d'acides, des substitués à l'azote; de même avec les iodures alcooliques ou le méthylsulfate de potassium, ce qui engendre une base tertiaire; soumise à l'oxydation, elle fournit de l'ammoniaque et de l'acide butyrique normal; au contact de l'eau oxygénée, elle donne l'acide butyrylbutyrique

$$C^3H^7-CO-CH^2-CH^2-CH^2-CO^2H$$

et l'aldéhyde aminopropylvalérique

$$\begin{matrix}C^3H^7\\AzH^2\end{matrix}\!\!>CH-CH^2-CH^2-CH^2-COH.$$

Soumise à la réaction d'Hoffmann, elle est scindée en un carbure C^8H^{14}, le conylène, en triméthylamine, diméthylconicine et alcool méthylique

$$2C^8H^{15}(CH^3)^3AzOH$$
$$=C^8H^{15}(CH^3)^2Az+(CH^3)^3Az+CH^4O+C^8H^{14}+H^2O.$$

Le conylène est un carbure incolore, huileux et réfringent, qui donne avec le brome un produit d'addition, le bromure de conylène $C^8H^{14}Br^2$. Ce bromure produit avec l'acétate d'argent un diacétate de conylène, qui est un liquide incolore, plus

léger que l'eau ; chauffé avec de la potasse, il est transformé en un dérivé dihydroxylé, le glycol $C^8H^{16}O^2$ conylénique, liquide épais moins dense que l'eau, dont l'étude est incomplète ; il en est de même pour l'oxyde de conylène, ou anhydride du glycol précédent, que l'on n'a pas réussi à obtenir à l'état de pureté. En raison de ses relations avec la conicine, on envisage ce carbure comme le propylpipérylène

$$CH^2 = CH - CH^2 - CH = CH^2 - CH^2 - CH^3.$$

Conyrine $C^8H^{11}Az$. — Cette base dérive de la conicine par élimination de $3H^2$; elle a été obtenue par Hoffmann en chauffant la conicine avec le chlorure de zinc, et par Ladenburg en partant de l'α-propylpipéridine.

C'est un liquide huileux, incolore, bouillant à 165°-166° ; hydrogéné par HI à 300°, il régénère la conicine ; oxydé par le permanganate de potassium, il donne l'acide α-pyridine-carbonique, ce qui fixe la position du propyle uni au noyau pyridique.

La constitution de la conyrine découle des faits précédents ; elle représente l'α-propylpyridine, reproduite d'ailleurs synthétiquement par Ladenburg, et partant, la conicine est son hexahydrure :

```
        CH
   CH ⁄   ╲ CH
     |     |
   CH ╲  α ⁄ C.C³H⁷
        Az
```

Conyrine.

Conicéines. — Hoffmann a donné le nom de *conicéines* aux bases qui résultent de la déshydrogénation de la conicine ; elles répondent toutes à la formule $C^8H^{15}Az$ et s'obtiennent soit par l'intermédiaire d'un dérivé chloré, bromé ou iodé, soit en déshydratant la conhydrine ; ces conicéines sont au nombre de cinq, que l'on distingue par les lettres α, β, γ, δ, ε.

α-conicéine. — S'obtient en déshydratant la conhydrine à 300° par HCl concentré

$$C^8H^{17}AzO = C^8H^{15}Az + H^2O,$$

liquide bouillant à 158°, insoluble dans l'eau, base tertiaire; HI à 280° la transforme en conicine.

β-conicéine. — S'obtient en déshydratant l'éther iodhydrique de la conhydrine par l'anhydride phosphorique

$$C^8H^{16}IAz = HI + C^8H^{15}Az;$$

corps cristallisé en aiguilles fusibles à 41°, bouillant à 168°; base secondaire.

γ-conicéine. — Se forme par élimination de HCl ou HBr aux dépens de la chloro- ou bromoconicéine; liquide incolore, bouillant à 171°-172°; base secondaire.

δ-conicéine. — Se forme d'après Lellmann en attaquant la bromoconicéine par l'acide sulfurique.

Liquide incolore, base tertiaire et lévogyre.

ε-conicéine. — S'obtient par l'action des alcalis sur l'éther conhydryliodhydrique.

Liquide bouillant à 151°; base tertiaire, dextrogyre.

Tous ces dérivés ont des propriétés voisines; on les considère comme des stéréo-isomères.

SYNTHÈSE DE LA CONICINE.

On combine la pyridine à l'iodure de méthyle, et l'on chauffe la combinaison à 300°; l'iodure de méthylpyridinium est ainsi transformé en iodhydrate de picoline, ou méthylpyridine α ou 2; cette dernière est condensée avec l'aldéhyde ou le paraldéhyde, et l'on obtient l'α-propylpyridine ou propénylpyridine 2; enfin ce dernier hydrogéné par le sodium et l'alcool conduit à la conicine (Ladenburg) :

```
     CH                          CH²
CH ⁄ | \ CH                CH² ⁄   \ CH²
CH ‖ | ‖ C.CH = CH.CH³      CH² |   | CH — CH² — CH² — CH³
     \ /                         \ /
     Az                          AzH
```

Propénylpyridine 2. Conicine.

La conicine ainsi obtenue est un racémique; en appliquant la méthode de M. Jungfleisch pour les acides tartriques, Ladenburg l'a dédoublée en tartrate de conicine, droit et gauche; du premier sel on retire la conicine droite, qui est identique au produit naturel.

Conhydrine $C^8H^{16}AzOH$. — Cette base oxygénée, retirée de la ciguë par Werthein, cristallise en paillettes fusibles à 120°, distillant à 225°-226°; elle joue le rôle d'une base secondaire et dévie à droite le plan de polarisation. L'atome d'oxygène est hydroxylé; l'acide iodhydrique la transforme en iodure; avec les acides elle forme des éthers; enfin elle présente avec la conicine d'étroits rapports; en effet, ainsi qu'il a été dit, le produit de l'action de HI déshydraté donne la conyrine qui, hydrogénée, reproduit la conicine. On n'est pas fixé sur la position de l'hydroxyle; il n'appartient pas cependant à la chaîne latérale, car, des trois alkines possibles et préparées synthétiquement, aucune ne jouit des propriétés du composé naturel.

DÉRIVÉS XANTHIQUES.

Dans la classe des dérivés xanthiques, on range un certain nombre de produits retirés des végétaux, caractérisés par une forte teneur en azote et des relations très étroites avec l'acide urique.

Ce groupe, particulièrement étudié par M. Fischer, comprend sept dérivés :

Xanthine	$C^5H^4Az^4O^2$
Hypoxanthine	$C^5H^4Az^4O$
Théobromine............	$C^5H^2(CH^3)^2Az^4O^2$
Théophylline	$C^5H^2(CH^3)^2Az^4O^2$
Caféine	$C^5H(CH^3)^3Az^4O^2$
Guanine	$C^5H^5Az^4O$
Adénine...................	$C^5H^5Az^5$

Tous ces composés ont un noyau commun, celui de l'acide urique, et ont été obtenus synthétiquement en partant de la trichloropurine, produit de l'action de l'oxychlorure ou du perchlorure de phosphore, parfois d'un mélange des deux, sur l'acide urique ou les urates.

Avant d'aborder l'étude des composés ci-dessus énumérés, nous croyons devoir la faire précéder de celle de la trichloropurine, ce qui nous permettra d'exposer et de suivre les recherches de M. Fischer; en effet, prenant pour point de départ l'acide urique, le savant chimiste de Berlin l'a transformé successivement en di et trichloropurine qui est devenu le pivot de toutes les synthèses.

L'acide urique a été obtenu artificiellement par deux voies principales :

1° L'acide trichlorolactique amidé, chauffé avec de l'urée, donne du chlorure d'ammonium et un composé intermédiaire, un uréide chloré

$$\begin{matrix} CO-AzH^2 \\ | \\ CHOH \\ | \\ CCl^3 \end{matrix} + CO\begin{matrix} \diagup AzH^2 \\ \diagdown AzH^2 \end{matrix} = CO\begin{matrix} \diagup AzH-CO \\ \quad\quad | \\ \quad\quad CHOH \\ \quad\quad | \\ \diagdown AzH-CCl^2 \end{matrix} + AzH^4Cl.$$

Dans une seconde phase, l'uréide chloré réagit sur une nouvelle molécule d'urée pour donner l'acide urique, en créant une liaison éthylénique, ce qui fait de l'acide urique un composé de la série acrylique

$$CO\begin{matrix} \diagup AzH-CO \\ \quad\quad | \\ \quad\quad CHOH \\ \quad\quad | \\ \diagdown AzH-CCl^2 \end{matrix} + CO\begin{matrix} \diagup AzH^2 \\ \diagdown AzH^2 \end{matrix}$$

$$= 2HCl + H^2O + \underbrace{CO\begin{matrix} \diagup AzH-CO \\ \quad\quad | \\ \quad\quad C-AzH\diagdown \\ \quad\quad \| \quad\quad\quad\quad CO \\ \diagdown AzH-C-AzH\diagup \end{matrix}}_{\text{Acide urique.}};$$

2° M. Fischer l'a préparé en déshydratant l'acide pseudo-

urique de Bæyer par chauffage avec l'acide oxalique; on a en effet

$$CO\left\langle\begin{matrix} AzH - CO \\ CH - AzH \\ AzH - CO - AzH^2 \end{matrix}\right\rangle CO - H^2O = CO\left\langle\begin{matrix} AzH - CO \\ C - AzH \\ AzH - C - AzH \end{matrix}\right\rangle CO$$

Acide pseudo-urique. Acide urique.

Par l'action des chlorures de phosphore sur l'acide urique, on remplace l'oxygène des groupes CO par un atome de chlore; normalement, on devrait obtenir à la place de CO le groupement CCl^2, mais l'expérience prouve que chaque carbonyle ne retient qu'un atome de chlore; M. Fischer admet que l'hydrogène emprunté à un groupe voisin s'élimine sous forme de HCl, de telle sorte que vis-à-vis des chlorures de phosphore, la molécule urique se comporte comme si elle contenait trois groupements COH; ceci est d'ailleurs facile à interpréter

$$CCl^2\left\langle\begin{matrix} AzH - CCl^2 \\ C - AzH \\ AzH - C - AzH \end{matrix}\right\rangle CCl^2 = 3HCl + CCl\left\langle\begin{matrix} Az = CCl \\ C - Az \\ Az - C - AzH \end{matrix}\right\rangle CCl$$

ou

$$CCl\left\langle\begin{matrix} Az = CCl \\ C - AzH \\ Az - C - Az \end{matrix}\right\rangle CCl$$

le dérivé trichloré est, on le voit, susceptible d'exister sous deux formes tautomériques, ce qui est conforme à l'expérience.

L'étude des dérivés méthyliques de l'acide urique, obtenus soit directement par l'action de l'iodure de méthyle en présence de la potasse sur l'acide urique, soit par dédoublement de la caféine ou de la théobromine, a montré des cas d'isomérie qui se présentent également avec des dérivés chlorés

de l'acide urique. Pour les distinguer M. Fischer admet, dans l'acide urique, l'existence d'un noyau spécial qu'il nomme *purine,* et affecte les atomes de carbone et d'azote d'une numérotation telle que l'indique le schéma suivant

```
(1) Az ═ C (6)
    |    |
(2) C  (5) C — Az (7)
    ||   ||        >C (8)
(3) Az — C — Az (9)
        (4)
```

Purine.

l'acide urique devient ainsi le tétrahydro-1.3.7.9-trioxypurine-2.6.8

```
(1) H — Az — CO (6)
        /      |
(2) CO<    (5) C — AzH (7)
        \      ||        >CO (8)
(3) H — Az — C — AzH (9)
              (4)
```

Acide urique.

Les alcaloïdes dont la description va suivre, étant des dérivés de la xanthine et de l'hypoxanthine, nous décrirons les synthèses de ces deux composés, puis nous étudierons la théobromine, son isomère, la théophylline, la caféine, et nous terminerons par la guanine et l'adénine.

Xanthine : $C^5H^4Az^4O^2$. — Découverte par Marcet dans un calcul urinaire, sa présence a été signalée dans divers organes : foie, pancréas. Baginski l'a isolée des feuilles de thé, Lippmann du jus de betterave, et Salomon des germes de lupin et d'orge.

La xanthine est une base faible monacide, donnant des sels dimétalliques peu stables. Traitée par le chlorate de potassium et l'acide chlorhydrique, elle se dédouble en urée et alloxane (mésoxalyurée), ce qui établit ses rapports avec l'acide urique.

Synthèse. — La xanthine diffère de l'acide urique par

1 atome d'oxygène; d'après Strecker, on l'obtiendrait en réduisant cet acide par l'amalgame de sodium. M. Fischer a contesté cette transformation, n'ayant pu, dans aucun cas, obtenir par simple réduction de la xanthine avec l'acide urique.

Pour transformer l'acide urique en xanthine et en réaliser ainsi la synthèse, M. Fischer part de la trichloropurine; traitée par l'éthylate de sodium, elle se transforme en éthoxy-6-dichloropurine 2.8, puis par une action prolongée à 100° en diéthoxy-2.6-chloropurine 8 :

```
 (1)    (6)
 Az = C.Cl
  /     |
 /      |     (7)
(2) CCl   (5) C — Az
 \\     ||     \\
  \\    ||      >C.Cl (8)
   \\   ||     /
 Az — C — Az
 (3)   (4)   (9)
```

Trichloropurine.

```
         (1)    (6)
         Az = C.OC²H⁵
          /     |
         /      |     (7)
(2) C²H⁵O.C   (5) C — Az
         \\     ||     \\
          \\    ||      >C.Cl (8)
           \\   ||     /
         Az — C — Az
         (3)   (4)   (9)
```

Diéthoxy-2.6-chloropurine 8.

constituant des aiguilles incolores fusibles à 209°, solubles dans l'alcool et dans les alcalis; chauffée avec de l'acide chlorhydrique concentré, elle perd les groupes éthyle sous forme de chlorure d'éthyle et laisse la chloroxanthine; cette dernière, soumise à l'action réductrice de l'acide iodhydrique en présence du phosphore et de PH^4I, donne la xanthine

```
  (1)      (6)
  HAz — CO
   /      |
  /       |      (7)
(2) CO    (5) C — AzH
  \       ||      \
   \      ||       >CH (8)
    \     ||      /
  HAz — C — Az
  (3)    (4)   (9)
```

Xanthine.

Hypoxanthine $C^5H^4Az^4O$. — Cette base diffère de la xanthine par 1 atome d'oxygène, et de l'acide urique par 2; elle accompagne la xanthine : aussi la trouve-t-on dans un grand

nombre d'organes animaux et dans les végétaux suivants : lupin, orge, moutarde noire, luzerne, trèfle, betterave, pomme de terre, etc.

Elle est en aiguilles blanches, microscopiques, infusibles, se décomposant à 150°, donne des sels dimétalliques; l'action du chlorate de potassium et de l'acide chlorhydrique la scinde en alloxane et urée, comme la xanthine.

Synthèse. — Elle a été réalisée par M. Fischer en partant de la trichloropurine.

La trichloropurine chauffée avec de la potasse normale à 100° perd l'atome de chlore situé en 6, on obtient ainsi l'oxy-6-dichloropurine 2.8 sous forme d'aiguilles solubles dans l'eau et

```
 (1)       (6)
 Az ═ C.Cl
   /     |
(2) CCl    (5) C — Az (7)
   \\     ||       \\ CCl (8)
     Az — C — Az
    (3)  (4)  (9)
```

Trichloropurine.

```
     (1)    (6)
H — Az — CO
   /      |
(2) CCl    (5) C — Az (7)
   \\     ||       \\ CCl (8)
     Az — C — Az
    (3)  (4)  (9)
```

Oxy-6-dichloropurine 2.8.

susceptibles de former des sels cristallisés; en traitant ce dérivé par l'acide iodhydrique et le phosphore, on obtient l'hypoxanthine

```
(1)          (6)
H — Az — CO
   /       |
(2) CH     (5) C — AzH (7)
   \\      ||       \ CH (8)
     Az — C — Az
    (3)  (4)  (9)
```

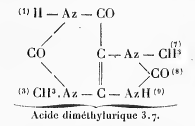
Hypoxanthine.

L'hypoxanthine synthétique a été identifiée avec le produit autrefois préparé par Strecker. La diméthyldichlorohypoxanthine qui s'obtient par l'action de CH^3I et KOH sur le composé

précédent, réduite par HI, donne la diméthylhypoxanthine, identique au dérivé de Kruger et fusible à 253°.

Théobromine $C^7H^8Az^4O^2$. — La théobromine ou diméthylxanthine a été extraite du cacao par Woskrezenski; elle cristallise en aiguilles microscopiques insolubles dans l'eau, dans l'alcool et l'éther; chauffée, elle se volatilise à 290°-295°; en tube scellé, elle paraît fondre à 329°-330°.

La théobromine est une base faible, monacide, qui offre avec la xanthine et l'acide urique d'étroits rapports; diméthylée, elle donne de l'acide urique; traitée par le chlorate de potassium et l'acide chlorhydrique, elle est dédoublée et fournit de la monométhylurée et de la monométhylalloxane; son sel d'argent, chauffé avec de l'iodure de méthyle, se transforme en caféine; l'iodure d'éthyle conduit à l'homocaféine; d'après ses produits de dédoublement, on voit que la théobromine contient les deux méthyles dans deux noyaux différents : l'un est fixé à l'urée, l'autre à l'alloxane. Ce fait découle de la transformation de la théobromine en acide diméthylurique 3.7. La théobromine monobromée est chauffée avec de la potasse normale pendant huit heures; on acidule, l'acide urique diméthylé se sépare entraînant une petite quantité de bromothéobromine non décomposée; on réduit par HI et PH^4I pour décomposer ces dérivés et l'on obtient l'acide urique diméthylé suivant :



Acide diméthylurique 3.7.

M. Fischer, partant de ce même acide, l'a successivement transformé en acide triméthylurique 3.7.9 par l'action de CH^3I sur le sel de plomb. Le mélange $POCl^3 + PCl^5$ agissant sur ce dérivé donne la chloro-2-dioxy-6.8-méthylpurine, que le per-

chlorure de phosphore transforme en trichloro-2.6.8-méthylpurine 7 avec élimination de deux CH^3 à l'état de CH^3Cl et identique au produit de méthylation de la trichloropurine

```
   H — Az — CO                              Az = CCl(6)
     /       |                             /    |
    /        |      (7)                   /     |
 CO          C — Az — CH³          (2) CCl      C — Az — CH³(7)
    \        ||      \                   \\     ||     \
     \       ||       >CO                 \\    ||      >CCl(8)
(3) CH³ — Az — C — Az — CH³(9)             Az — C — Az
```

Acide triméthylurique 3.7.9. — Trichloro-2.6.8-méthyl-7-purine.

Ces transformations établissent nettement que la théobromine est un dérivé urique, et nous verrons ultérieurement que la caféine conduit à des résultats analogues. D'autre part, M. H. Clemn a obtenu le même acide diméthylurique 3.7 par oxydation de la théobromine par HCl et $KClO^3$.

Synthèse de la théobromine. — La théobromine a été obtenue en méthylant le sel de plomb de la xanthine (Strecker); on a en effet

$$C^5H^2Az^4O^2Pb + 2CH^3I = C^5H^2(CH^3)^2Az^4O^2 + PbI^2.$$

Cette synthèse n'est que partielle; la xanthine n'avait pas été préparée artificiellement; M. Fischer l'a réalisée en prenant pour point de départ l'acide diméthylurique 3.7; si l'on compare la formule de ce dernier avec celle de la théobromine, on voit que la transformation revient à remplacer le groupe CO (8) par un groupe CH et à créer une double liaison sur l'azote (9), pour arriver ainsi au noyau xanthique, la théobromine étant la diméthylxanthine

```
   H.Az — CO                              H Az — CO
     /     |                                /     |
    /      |                               /      |
 CO        C — Az — CH³ (7)             CO        C — Az — CH³
    \      ||     \                        \      ||     \
     \     ||      >CO (8)                  \     ||      >CH (8)
(3) CH³ — Az — C — Az — H               CH³ — Az — C — Az (9)
```

Acide diméthylurique 3.7. — Théobromine.

L'acide diméthylurique 3.7 est d'abord attaqué par le mélange $POCl^3 + PCl^5$, ce qui donne une diméthyldioxychloropurine; on traite ce dérivé par l'ammoniaque aqueuse à 130° en autoclave, d'où naît le diméthyl-3.7-amino-6-dioxypurine 2.8, sous forme d'une poudre blanche, infusible, dont le chlorhydrate et le sulfate sont cristallisés :

```
            Az = C.AzH² (6)
           /      |
(2) CO            C — Az — CH³ (7)
           \      ||      >CO (8)
(3) CH³ — Az  —  C — Az — H
```

puis on passe à la substitution de CH à CO (8); à cet effet, le dérivé précédent est chauffé avec de l'oxychlorure de phosphore en autoclave à 170°; on remplace CO (8) par CCl; en même temps, on crée la double liaison sur Az (9), ainsi qu'il a été dit au sujet des chloropurines, et l'on obtient la diméthylaminochloroxypurine

```
            Az = C.AzH² (6)
           /      |
    CO            C — Az — CH³ (7)
           \      ||      >CCl (8)
(3) CH³ — Az  —  C — Az //
```

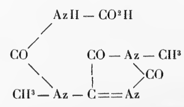
qui cristallise avec trois molécules d'eau; en réduisant ce composé par HI et PH^4I, on substitue H à Cl (8). Enfin, en brûlant AzH^2 par l'acide azoteux ou l'azotite de sodium et l'acide sulfurique, on remplace AzH^2 par OH, l'atome d'hydrogène émigrant sur l'azote (1); on réalise finalement la synthèse de la théobromine

```
        AzH — CO
       /      |
    CO        C — Az — CH³
       \      ||      >CH
   CH³ — Az —— C — Az //
```

Théobromine.

La constitution donnée à la théobromine se trouve corroborée par la transformation de cet alcaloïde en acide théobromurique et par les dédoublements de ce dernier sous l'influence des divers réactifs.

La théobromine, mise en suspension dans le chloroforme et traitée par un courant de chlore sec, donne un dérivé chloré qui est facilement saponifié par l'eau, dont il fixe une molécule; le nouveau dérivé, l'acide théobromurique $C^8H^8Az^4O^5$, cristallise en prismes aciculaires solubles dans l'eau, l'acétone, l'alcool bouillant; il fond à 178°, donne des sels et des éthers, et contient un carboxyle; sa formule de constitution est



En effet, une solution aqueuse concentrée abandonne dès 80° de l'acide carbonique, et il reste du méthylparabanate de méthylurée, corps cristallisé, fusible à 127° et dédoublable à son tour en méthylurée, acide oxalique et alcool méthylique au contact des alcalis ou de la phénylhydrazine; sous l'influence de $HI + PH^4I$, il perd H^2O et donne l'anhydride hydrothéobromurique, qui s'hydrolyse au contact des alcalis pour donner des sels définis. Chauffé avec de l'eau de baryte, il est dédoublé en CO^2, $CH^3 - AzH^2$ et un composé particulier, l'acide théurique $C^5H^7Az^3O^4$, qui est un corps cristallisé fusible à 246°, de constitution inconnue.

Théophylline. — La théophylline est isomère avec la théobromine; elle en diffère en ce que les deux groupes méthyle sont fixés sur le noyau alloxanique. Découverte par Kossel en 1888, elle se présente en cristaux tabulaires fusibles à 264°, peu solubles dans l'alcool et l'eau froide; elle fonctionne comme

acide monobasique faible; traitée par le chlorate de potassium et l'acide chlorhydrique, elle est scindée en diméthylalloxane et urée; cette réaction établit l'isomérie de la théophylline avec la théobromine et est mise en relief par les formules suivantes :

```
      AzH — CO                        CH³ — Az — CO
     /       |                           /       |
    /        |                          /        |
  CO         C — Az — CH³            CO          C — Az — H
    \        ||      >CH                \        ||      >CH
     \       ||     //                   \       ||     //
  CH³ — Az ——— C — Az                 CH³ — Az — C — Az

      Théobromine.                        Théophylline.
```

La synthèse de la théophylline a été réalisée par M. Fischer, en prenant pour point de départ l'acide diméthylbarbiturique, que l'on transforme en acide diméthyl-pseudo-urique, puis en acide urique diméthylé 1.3; l'action du mélange $POCl^3 + PCl^5$ donne la chlorothéophylline, que la réduction par HI transforme en théophylline.

La diméthylurée symétrique donne, avec le chlorure de malonyle, l'acide diméthylbarbiturique

```
      AzH.CH³   COCl                  CH³ — Az — CO
     /           |                        /       |
  CO          + CH²   = 2HCl + CO                CH²
     \           |                        \       |
      AzH.CH²   COCl                  CH³ — Az — CO
```

Celui-ci est traité par l'acide nitreux, on obtient le dérivé nitrosé ou acide diméthylviolurique, que la réduction transforme en diméthyluramile.

Le diméthyluramile s'unit à l'acide cyanique pour donner un cyanate qui, déshydraté par l'acide oxalique, conduit à l'acide γ-diméthylurique, ou 1,3.

```
CH³ — Az — CO                CH³ — Az — CO
     /      |                     /      |
CO          CH.AzH²          CO          CH — AzH
     \      |                     \      |        >CO
CH³ — Az — CO                CH³ — Az — CO   H²Az
```

Diméthyluramile. Acide diméthylpseudo-urique.

```
(1) CH³ — Az — CO
         /      |
    CO          C — AzH
         \      ||       >CO (8)
(3) CH³ — Az — C — AzH (9)
```

Acide diméthylurique 1,3.

Pour passer de l'acide diméthylurique à la théophylline, il suffit de transformer le groupe CO (8) en CH et de créer sur l'azote (9) la double liaison; pour cela, Fischer a eu recours à l'action du mélange $POCl^3 + PCl^5$, qui donne la chlorothéophylline, et celle-ci, réduite par HI à 100°, conduit enfin à la théophylline.

Caféine $C^8H^{10}Az^4O^2$. — La caféine a été retirée du café par Runge, du guarana par Martins, du thé par Oudry, du maté par Stenhouse, du kola et du cacao par Attfield et Smith.

La caféine cristallise en aiguilles soyeuses contenant H^2O, fusibles à 234°-235°, peu solubles dans l'eau, l'alcool et l'éther.

La caféine donne avec le chlore la chlorocaféine

$$C^8H^9ClAz^4O^2$$

en aiguilles fusibles à 183°; avec le brome, la bromocaféine; traités par l'ammoniaque alcoolique, les deux dérivés conduisent à l'aminocaféine; la potasse alcoolique les transforme en éthoxy-

caféine et la soude méthylique en méthoxycaféine; d'où l'on conclut que l'élément halogène est lié au carbone, et comme conséquence que le seul atome d'hydrogène libre qui contient la molécule est uni à ce carbone.

Traitée par le mélange $HCl + KClO^3$, elle donne de la monométhylurée et de la diméthylalloxane, ce qui conduit à considérer la caféine comme un dérivé xanthique triméthylé ou de la théobromine monométhylée.

Ce n'est pas tout, l'éthoxycaféine, sous l'influence de HCl, donne l'oxycaféine, et M. Fischer a identifié ce dérivé avec l'acide triméthylurique; en méthylant celui-ci, on passe à l'acide tétraméthylurique, qui s'est trouvé identique avec celui de méthylation directe de l'acide urique; par là se trouvent établies les relations de la caféine avec l''acide urique.

Synthèse de la caféine. — Une synthèse partielle a été réalisée par Kossel en méthylant la théobromine argentique; mais la synthèse totale a été effectuée par M. Fischer. La marche suivie est calquée sur celle de la théophylline.

Dans une première phase, l'acide diméthylbarbiturique est successivement transformé en nitroso, puis en amino-dérivé, qui, uni à l'acide cyanique, donne le cyanate correspondant, que la déshydratation transforme en acide diméthylurique.

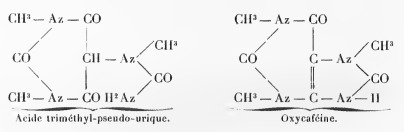
On chauffe en tube scellé l'acide diméthylurique avec deux parties de $POCl^3$ et quatre de PCl^5; la chlorothéophylline qui en résulte est en aiguilles blanches fusibles à 300°; la combinaison argentique de celle-ci donne, avec CH^3I, la triméthylchlorothéophylline, que l'action de HI concentré transforme en caféine.

Dans un second procédé, M. Fischer arrive directement à l'oxycaféine, par l'intermédiaire de l'acide triméthylpseudo-urique et, comme l'oxycaféine, diffère de la caféine par un groupe CH à la place de CO [8] et par la double liaison sur l'azote [9], il suffit de réaliser ces substitutions pour arriver à la caféine :

```
CH³ — Az — CO                       CH³ — Az — CO
   /        |        CH³               /        |        CH³
  /         |       /                 /         |       /
CO          C — Az                  CO          C — Az
  \         ||       \                \         ||       \
   \        ||        CO (8)           \        ||        CH (8)
    \       ||       /                  \       ||       //
CH³ — Az — C — AzH                  CH³ — Az — C — Az
```

Oxycaféine. Caféine.

La diméthylalloxane est combinée au sulfite de méthylamine, ce qui donne le triméthyluramile qui, chauffé à 100° avec une solution concentrée de cyanate de potassium, engendre l'acide triméthylpseudo-urique; ce dernier, par ébullition avec HCl étendu, se transforme en oxycaféine en perdant H^2O :



Acide triméthyl-pseudo-urique. Oxycaféine.

L'oxycaféine est transformée en chlorocaféine par l'action de $POCl^3$, et la réduction iodhydrique change celle-ci en caféine, selon les réactions indiquées. L'ensemble de ces faits conduit à la formule de constitution suivante sur laquelle nous n'insisterons pas, étant donnés les rapports étroits qui lient la caféine à la théobromine et l'établissement de la formule de constitution de cet alcaloïde par synthèse totale

```
CH³ — Az — CO
   /        |
  /         |      /CH³
CO          C — Az
  \         ||       \
   \        ||        CH
    \       ||       //
CH³ — Az — C — Az
```

Caféine.

Guanine $C^5H^5Az^5O$. — Découverte dans le guano, cette

base a été trouvée dans les tissus de divers animaux et dans beaueoup de végétaux; elle aeeompagne souvent la xanthine et l'hypoxanthine.

La guanine eristallise dans l'eau ammoniacale en tables insolubles dans l'eau, solubles dans les aeides et les aleâlis; l'acide nitreux la transforme en xanthine, d'après Streeker. Traitée par le brome à 150° en tube seellé, elle donne la bromoguanine qui, par l'action de HCl, perd le brome et le remplaee par un hydroxyle; l'oxyguanine $C^5H^5Az^5O^2$ qui prend ainsi naissanee est une poudre eristalline, infusible et se déeomposant à 380°; l'oxyguanine a été obtenue par M. Fiseher par l'action de HCl à 130° en autoelave, sur l'aeide aminopseudo-urique de Traube. Ce dernier résulte lui-même de l'aetion de l'éther malonique sur la guanidine.

La synthèse totale de la guanine a été réalisée par M. Fiseher, ainsi qu'il suit : l'aeide urique, chauffé avec $POCl^3$, engendre l'oxy-6-dichloropurine 2.8 :

```
          H — Az — CO (6)
             /      |
            /       |
   (2) CCl          C — AzH
         \\         ||      \
          \\        ||       >CCl (8)
           \\       ||      //
            Az  —  C  —  Az
```

Oxy-6-dichloropurine 2.8.

Celle-ci, au eontaet d'une solution d'ammoniaque aqueuse saturée à 0°, éehange le chlore 2 eontre AzH^2 et l'on obtient la ehloroguanine; une réduction de eette dernière par le mélange $PH^4I + HI$ substitue au ehlore 8 un atome d'hydrogène et l'on obtient la guanine :

```
             HAz — CO
             /
            /
   AzH² — C          C — AzH
           \         ||     \
            \        ||      >CH
                     ||     //
           HAz  —  C  —  Az
```

Guanine.

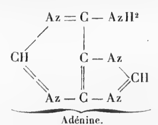
Adénine $C^5H^5Az^5$. — L'adénine a été retirée par Kossel du pancréas de bœuf; elle cristallise dans l'eau ammoniacale en longues aiguilles avec $3H^2O$ de cristallisation; infusible, elle se décompose à 250°; traitée par l'acide nitreux, elle donnerait, d'après Kossel, de l'hypoxanthine.

Synthèse. — La trichloropurine chauffée avec l'ammoniaque aqueuse en autoclave à 100° est transformée en dichloro-adénine ou amino-6-dichloropurine 2.8 :

```
          Az = C.AzH² (6)
         /     |
(2) CCl        C — AzH
       \\      ||     \
               ||      CCl (8)
               ||     //
         Az — C — Az
```

Amino-6-dichloropurine 2.8.

En réduisant ce dérivé par PH^4I et HI, on le transforme en adénine, qui a été identifiée avec le produit naturel



Adénine.

A l'adénine se rattachent les nombreux dérivés préparés par M. Fischer en partant de la dichloro-adénine, et sur lesquels nous ne croyons pas devoir insister.

26671 Paris. — Imprimerie GAUTHIER-VILLARS, quai des Grands-Augustins 55.

PARIS. — IMPRIMERIE GAUTHIER-VILLARS,
26671 Quai des Grands-Augustins, 55.